

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-311071
(43)Date of publication of application : 26.11.1996

(51)Int.Cl.

C07D513/04
// A61K 31/545
C07D519/06

(21)Application number : 08-051280

(22)Date of filing : 08.03.1996

(71)Applicant : MEIJI SEIKA KAISHA LTD

(72)Inventor : ATSUMI KUNIO
UMEMURA EIJIRO
KANOU YUUKO
SHIOKAWA MUNEJIRO
KUDO TOSHIAKI
TSUSHIMA MASAKI
IWAMATSU KATSUYOSHI
AIHARA KAZUHIRO
AMANO KAZUKO
TAKIZAWA HIROMASA
SATO YASUO
SASAKI TOSHIRO
SETSU FUMIHITO
TOYOOKA YUMIKO
ISHII YOSHIYUKI
SATOU TAKAHIKO
HIRAIWA YUKIKO

(30)Priority

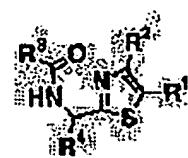
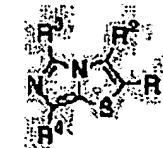
Priority number : 07 51644 Priority date : 10.03.1995 Priority country : JP

(54) NEW IMIDAZO(5,1-B)THIAZOL DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the new subject compound which is a raw material for synthesizing a new cephem compound having a wide range and potent bactericidal activities against Gram negative and Gram positive bacteria and especially effective to Δ -lactamase producing bacteria.

CONSTITUTION: This new compound is a (substituted) imidazo[5,1-b]thiazol of formula I (R1 to R4 are each H, a 1-4C alkoxy, a 1-4C alkylthio, cyano, carboxy, a 1-4C alkoxy carbonyl, formyl, amino, etc., provided that in the case of R1 and R3 are each H and R2 is methyl, R4 is a group described above except for H and formyl) and its salt. For example, imidazo[5,1-b]thiazol. The compound of the formula I is preferably obtained by reacting a dehydrating agent (preferably phosphorus oxychloride, phosphorus oxybromide, etc.) with the compound of formula II at (-)20-200° C for 10min to 48hr. Further, by using the compound of the formula I as a starting material, cephem compounds are obtained.



(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-311071

(43)公開日 平成8年(1996)11月26日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 513/04	3 2 5		C 0 7 D 513/04	3 2 5
// A 6 1 K 31/545	AD Z		A 6 1 K 31/545	AD Z
C 0 7 D 519/06			C 0 7 D 519/06	3 8 1

審査請求 未請求 請求項の数15 O L (全 62 頁)

(21)出願番号	特願平8-51280	(71)出願人	000006091 明治製菓株式会社 東京都中央区京橋2丁目4番16号
(22)出願日	平成8年(1996)3月8日	(72)発明者	渥美 國夫 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明 治製菓株式会社菓品総合研究所内
(31)優先権主張番号	特願平7-51644	(72)発明者	梅村 英二郎 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明 治製菓株式会社菓品総合研究所内
(32)優先日	平7(1995)3月10日	(72)発明者	狩野 ゆうこ 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明 治製菓株式会社菓品総合研究所内
(33)優先権主張国	日本 (JP)		

最終頁に続く

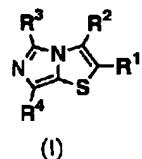
(54)【発明の名称】 新規イミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体

(57)【要約】

【課題】 優れた抗菌活性を有し、各種の細菌感染症の治療薬として有用なセフェム化合物等の医薬品の原料物質を得る。

【解決手段】 次の式(I)で表される化合物、すなわち置換または未置換のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール誘導体

【化1】



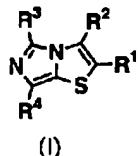
(式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は水素原子、置換または未置換のアルキル基、カルバモイル基等を表す。)

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 次式(I)で表される無置換もしくは置換イミダゾ[5,1-b]チアゾール、及びその塩。

【化1】



(式中、

R¹、R²、R³、およびR⁴は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子；C₁₋₄アルコキシ基；C₁₋₄アルキルチオ基；シアノ基；カルボキシ基及びそのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属等との塩；C₁₋₄アルコキシカルボニル基；C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基アリルオキシカルボニル基；カルバモイル基；N-C₁₋₄アルキルカルバモイル基；ホルミル基；アミノ基（このアミノ基の一以上の水素原子は、ホルミル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい）カルボニル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい）スルホニル基、アミノスルホニルアミノ基、またはN-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい）アミノスルホニルアミノ基で置換されてもよい）；ハロゲン原子；C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい）カルバモイル基、ホルミル基、C₁₋₄アルキルカルボニル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい）カルボニルアミノ基、ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、カルバモイルオキシ基、N-C₁₋₄アルコキシカルバモイルオキシ基、N-(C₁₋₄アルコキシベンジル)アミノ基、N'-(アリルオキシカルボニル)-N'-メチルアミノスルホニルアミノ基、N'-(アリルオキシカルボニル)-N、N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N'-C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-(ニトロベンジル)アミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₄アルコキシカ

50

2

ルボニルオキシ基、N-ヒドロキシアミノカルボニル基、オキザモイル基、(アミノスルホニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、(アミノスルホニル)(2-(アミノスルホニルオキシ)エチル)アミノ基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルメルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリルオキシカルボニルアミノ基で置換されてもよい）アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基、N-C₁₋₄アルキルウレイド基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい）アミノスルホニルアミノ基、及びイミノC₁₋₄アルキルアミノ基からなる群から選択される基で置換されてもよい）；C₃₋₆シクロアルキル基；C₂₋₄アルケニル基；またはC₂₋₄アルキニル基を表すか、もしくはR¹、R²、R³、およびR⁴のいずれか二つが一緒になってC₃₋₆アルキレン基を表し、このアルキレン基の一以上のメチレン基は、-NH-、-O-、-S-、または-CO-で置換されてもよい。但しR¹およびR³が水素原子であり、R²がメチル基の場合は、R⁴は水素原子とホルミル基以外の前述の基を表す。）

【請求項2】 R¹、R²、R³およびR⁴が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項3】 R²がカルバモイル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、(カルバモイルオキシ)メチル基、(N-メチルカルバモイルオキシ)メチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、シアノ基、ジフルオロメチル基、ホルミル基、(ヒドロキシイミノ)メチル基、メトキシメチル基、アミノスルホニルアミノメチル基、N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル基、およびメタンスルホニルメチル基から選択される基である、請求項1記載の化合物。

【請求項4】 R¹、R³およびR⁴が水素原子である請求項3記載の化合物。

【請求項5】 R³がヒドロキシメチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(N-ホルミル-N-メチルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-

ヒドロキシプロピル基、(S) - 2 - オキサゾリノン - 4 - イル基、(R) - 1 - (ホルミルアミノ) - 2 - メチルプロピル基、1 - (ホルミルアミノ) - 1 - メチルエチル基、ウレイドメチル基、アミノメチル基、2 - ヒドロキシエチル基、ホルミル基、ジメトキシメチル基、2 - (ホルミルアミノ) エチル基、カルバモイルメチル基、2 - (カルバモイルオキシ) エチル基、メチルオキ基、カルバモイル基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、(N - メチルウレイド) メチル基、(アセチルアミノ) メチル基、(トリフルオロアセチルアミノ) メチル基、シアノ基、カルボキシル基、アミノスルホニルアミノメチル基、(N - アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ) メチル基、2 - アミノスルホニルアミノエチル基、メタンスルホニルメチル基、2 - メタンスルホニルエチル基、およびエトキシカルボニル基から選択される基である、請求項1記載の化合物。

【請求項6】 R¹、R² および R⁴ が水素原子である請求項5記載の化合物。

【請求項7】 R¹ が水素原子であり、R² がメチル基であり、R³ が (ホルミルアミノ) メチル基であり、かつ R⁴ が水素原子である請求項1記載の化合物。

【請求項8】 R² がカルバモイル基であり、R³ が (ホルミルアミノ) メチル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項9】 R¹ および R⁴ が水素原子である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】 R²、R³ が一緒になって、1 - オキソ - 2 - アザプロパン基を表す、請求項1記載の化合物。

【請求項11】 R¹ および R⁴ が水素原子である請求項10記載の化合物。

【請求項12】 R⁴ がヒドロキシメチル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項13】 R¹、R² および R⁴ が水素原子である、請求項12記載の化合物。

【請求項14】 R¹ がカルバモイル基である、請求項1記載の化合物。

【請求項15】 R² がメチル基であり、R³、および R⁴ が水素原子である、請求項14記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、強い抗菌活性を有し広範囲スペクトルを特徴とする新規セフェム誘導体の置換基として特に有用な、新規複素環化合物に関する。さらに詳しくは、新規な置換もしくは無置換のイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールに関する。

【0002】

【従来の技術】 セフェム系抗生物質は優れた抗菌作用を有しつつ哺乳類に対して低い毒性を有することから哺乳類の感染治療に極めて有効な薬剤である。近年、セフェム環7位にアミノチアゾリルアセチル基を有するセフェム誘導体が強い抗菌力と β -ラクタマーゼに対する安定

性を持つことから、数多く研究開発されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 セフタジダイムやセフピロームに代表されるいわゆるオニウム塩型セフェム系抗生物質は7位にアミノチアゾリルアセチル基、3位に四級塩型の置換基を有し、強い抗菌活性とグラム陽性菌から緑膿菌までの広範囲スペクトルを特徴としており、世界各国で数多く研究開発されている。しかし、これらのセフタジダイムやセフピロームのようなオニウム塩型セフェム系化合物も、近年、臨床上で問題とされている緑膿菌や、黄色ブドウ球菌に代表されるグラム陽性菌に対する抗菌活性という点では必ずしも満足できるものではない。これらに加え、今日ではメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (M R S A) やペニシリン耐性肺炎球菌 (P R S P) 等による感染症が臨床上重大な問題となってきている。そのためこれらの菌に対しても改善された抗菌活性を有する新規なセフェム系抗生物質を得ることが強く望まれている。 (W. E. Wick, "Cephalosporins and Penicillins, Chemistry and Biology", E. H. Flynn編, Academic Press, New York, N. Y., 1972年 第11章; 青木初夫著, 「抗生物質研究の最先端」, 大野雅二・大村智編, 株式会社東京化学同人発行, 1987年, 18・1 セファロスボリン; 岡本了一・井上松久著, 総合臨床 Vol. 42 No. 2, 1993年 耐性発現と分子遺伝学)。これを解決するため、現在、多くの研究機関、製薬企業において、様々な含窒素複素環化合物が、セフェム環3位のオニウム塩用の置換基として試されている。その中で、含窒素複素環化合物のひとつであるイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールについては、無置換の化合物は、それ自体の合成例すらこれまで報告がない。また置換基としてはその立体的および電子的性質から、被置換複素環の反応性、親水性 (または親油性)、安定性などの化学的物理的性質を大きく変えることが知られている、フェニル基、ビリジル基またはニトロ基により置換された、イミダゾ [5, 1 - b] チアゾールはこれまで30数例の合成例がある。しかし低級アルキル基などの被置換複素環の反応性、親水性 (または親油性)、安定性などの化学的物理的性質をあまり変えない置換基のみを置換基として有するイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールは、J. J. Baldwin等のアメリカ特許 (4, 735, 956, 1988年4月5日) 記載の3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールおよび7 - ホルミル - 3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールの2例のみであり、文献、特許としては、この一例のみである。しかしこのBaldwin等のアメリカ特許においては、3 - メチルイミダゾ [5, 1 - b] チアゾールの合成法や物性値が開示されておらず、実際にこの化合物の合成が行

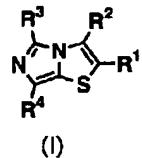
われたかどうか疑義がある。同特許において、7-ホルミル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールは、その3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールを原料化合物として化学合成された、としているのでやはり実際に合成が行われたかどうか疑義がある。さらにつづいてこれらの文献、特許等で開示されている置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾール誘導体において、セフエム環の側鎖として用いられた例はこれまで一例もない。

[0004]

【課題を解決するための手段】本発明者らは、強い抗菌活性を有し広範囲スペクトルを特徴とするセフェム誘導体を提供することを目的に、特にセフェム環の新規三位置換基に関する研究を重ねてきた。その結果、前記の一般式(I)で表わされる、新規な置換もしくは無置換のイミダゾ[5, 1-b]チアゾールの合成に成功した。無置換のイミダゾ[5, 1-b]チアゾールは本発明者等がここで初めて合成に成功したものであり、またここで合成した置換イミダゾ[5, 1-b]チアゾールについても、前記のJ. J. Baldwin等のアメリカ特許等にも記載のない新規化合物である。さらにこれらの新規な置換もしくは無置換のイミダゾ[5, 1-b]チアゾールをセフェム化合物の三位に導入し、新規セフェム誘導体を合成したところ、これらの、新規セフェム誘導体は、グラム陽性菌およびグラム陰性菌に対し幅広く強力な抗菌活性を有し、種々のβ-ラクタマーゼ産生菌に対しても強い抗菌活性を示し、さらにメチシリソ耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)等に対しても有効な抗菌力を有し、しかも低毒性でよく吸収されることを見いだした。(これらの新規セフェム化合物については、本発明者等により、国際特許出願PCT/JP94/01529で、すでに出願を行っている。)以上の知見に基づいて、本発明は完成された。

【0005】すなわち、本発明によると、次の一般式(I)：

【化2】



(式中、R¹、R²、R³、およびR⁴は同一でも異なってもよく、それぞれ水素原子；C₁₋₄アルコキシ基；C₁₋₄アルキルチオ基；シアノ基；カルボキシ基及びそのアルカリ金属あるいはアルカリ土類金属等との塩；C₁₋₄アルコキシカルボニル基；C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基アリルオキシカルボニル基；カルバモイル基；N-C₁₋₄アルキルカルバモイル基；ホルミル基；アミノ基（このアミノ基の一以上の水素原子は、ホルミル基、C₁₋₄アルキル（このアルキル基の一以上の水素原子

は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい)カルボニル基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、C₂₋₄アルケニルオキシカルボニル基、C₁₋₄アルキル(このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい)スルホニル基、アミノスルホニルアミノ基、またはN-C₁₋₄アルキル(このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい)アミノスルホニルアミノ基で置換されてもよい)；ハロゲン原子；C₁₋₄アルキル(このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、N-C₁₋₄アルキル(このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい)カルバモイル基、ホルミル基、C₁₋₄アルキルカルボニル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい)カルボニルアミノ基、ハロゲン原子で置換されてもよいC₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、カルバモイルオキシ基、N-C₁₋₄アルコキシカルバモイルオキシ基、N-(C₁₋₄アルコキシベンジル)アミノ基、N'--(アリルオキシカルボニル)-N'-メチルアミノスルホニルアミノ基、N'--(アリルオキシカルボニル)-N、N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ基、N'-C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-(ニトロベンジル)アミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルオキシ基、N-ヒドロキシアミノカルボニル基、オキザモイル基、(アミノスルホニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、(アミノスルホニル)(2-(アミノスルホニルオキシ)エチル)アミノ基、C₁₋₄アルキル(このアルキル基の1以上の水素原子は、水酸基、C₁₋₄アルコキシ基、メルカプト基、C₁₋₄アルキルメルカプト基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシ基、C₁₋₄アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、ヒドロキシイミノ基、C₁₋₄アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、C₁₋₄アルキルカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アリルオキシカルボニルアミノ基で置換されてもよい)アミノ基、C₁₋₄アルキルスルホニルアミノ基、ウレトイド基、N-C₁₋₄アルキルウレトイド基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、C₁₋₄アルコキシカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ基、N-C₁₋₄アルキル(このアルキル基の一以上の水素原子は、水酸基、カルボキシル基、またはアミノ基で置換されてもよい)アミノスルホニルアミノ基、及びイミノC₁₋₄アルキル

アミノ基からなる群から選択される基で置換されていてもよい) ; C_{3-6} シクロアルキル基; C_{2-4} アルケニル基; または C_{2-4} アルキニル基を表すか、もしくは R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のいずれか二つが一緒になって C_{3-6} アルキレン基を表し、このアルキレン基の一以上のメチレン基は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CO-$ で置換されてもよい。但し R^1 および R^3 が水素原子であり、 R^2 がメチル基の場合は、 R^4 は水素原子とホルミル基以外の前述の基を表す。)

【0006】上記一般式(I)の化合物は、グラム陽性菌、およびグラム陰性菌に対して幅広い抗菌活性を有する新規セフェム化合物の原料化合物である。

【0007】

【発明の実施の形態】本発明において、基または基の一部としての「 C_{1-4} アルキル基」とは、直鎖または分岐鎖状の C_{1-4} アルキル基を意味する。その具体例としては、メチル基、エチル基、プロピル基、 $1s0$ -プロピル基、 n -ブチル基、 $1s0$ -ブチル基、 s -ブチル基、 t -ブチル基が挙げられる。また、「アルキレン基」とは、直鎖または分岐鎖状のアルカン鎖の両鎖端から水素原子を一つずつぞいで誘導された二価の基を意味する。また、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子を意味する。

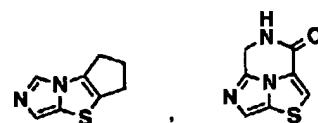
【0008】一般式(I)において R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一または異なってもよく、水素原子、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、ホルミル基、シアノ基、 C_{1-4} アルコキシ基、メルカブト基、 C_{1-4} アルキルチオ基、アミノ基、 $N-C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、ウレイド基、 $N-C_{1-4}$ アルキルウレイド基、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基(例えばシクロヘキシル、シクロヘキシル)、 C_{2-4} アルケニル基(例えば2-プロペニル)、 C_{2-4} アルキニル基(例えば2-ブロピニル)を表す。ここで上記の C_{1-4} アルキル基(この C_{1-4} アルキル基とは、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルチオ基、 $N-C_{1-4}$ アルキルアミノ基、 C_{1-4} アルキルカルボニルアミノ基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、および $N-C_{1-4}$ アルキルウレイド基の中にある C_{1-4} アルキル基も含まれる。)の一以上の水素原子は、置換されていてもよく、その置換基の具体例は、水酸基、 C_{1-4} アルコキシ基、メルカブト基、 C_{1-4} アルキルチオ基、シアノ基、ハロゲン原子、カルボキシル基、 C_{1-4} アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、ホルミル基、 C_{1-4} アルキルカルボニル基、ヒドロキシイミノ基、 C_{1-4} アルコキシイミノ基、アミノ基、ホルミルアミノ基、 C_{1-4} アルキル(このアルキル

基の一以上の水素原子は、水酸基、アミノ基、またはハロゲン原子で置換されてもよい。)カルボニルアミノ基、カルバモイルオキシ基、 $N-C_{1-4}$ アルキルカルバモイルオキシ基、 C_{1-4} アルキルスルホニルアミノ基、ウレイド基、 $N-C_{1-4}$ アルキルウレイド基、 C_{1-4} アルコキシカルボニルアミノ基、アミノスルホニルアミノ基、および $N-C_{1-4}$ アルキルアミノスルホニルアミノ基が挙げられる。これらの置換基で置換された C_{1-4} アルキル基の具体例としては、カルボキシメチル基、カルバモイルメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、アセトキシメチル基、(ヒドロキシイミノ)メチル基、メトキシメチル基、ジメトキシメチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、2-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-メチルプロピル基、1-(ホルミルアミノ)-1-メチルプロピル基、(N-ホルミル-N-メチルアミノ)メチル基、ウレイドメチル基、(カルバモイルオキシ)メチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、(N-メチルカルバモイルオキシ)メチル基、(アセチルアミノ)メチル基、(トリフルオロアセチルアミノ)メチル基、(N-メチルウレイド)メチル基、[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル基、アミノスルホニルアミノメチル基、(N-メチルアミノスルホニルアミノ)メチル基、2-アミノスルホニルアミノエチル基、(N-アリロキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチル基等が挙げられる。

【0009】さらに R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 のいずれか2つが一緒になって C_{3-6} アルキレン基を表し、環構造を形成してもよい。さらにこの C_{3-6} アルキレン基の一以上のメチレン基は、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、または $-CO-$ で置換されてもよい。このような構造の好みい例としては、 R^2 と R^3 が一緒になってプロパン基をあらわす構造、 R^3 と R^4 が一緒になって1-オキソ-2-アザプロパン基をあらわす構造等が挙げられる。それらの構造を示せば下記の通りである。

【0010】

【化3】



【0011】本発明による化合物としては、例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 がいずれも水素原子である化合物が挙げられる。

9

〔0012〕また、他の好ましい化合物群としては、R²がカルバモイル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、(カルバモイルオキシ)メチル基、(N-メチルカルバモイルオキシ)メチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、シアノ基、ジフルオロメチル基、ホルミル基、(ヒドロキシイミノ)メチル基、メトキシメチル基、メルカプトメチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、ウレイドメチル基、アミノスルホニルアミノメチル基、[N-(アリオキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチル基、および[N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル]メチル基から選択される基である化合物が挙げられ、より好ましくは、さらにR¹、R³、およびR⁴が水素原子である化合物が挙げられる。

【0013】また、別の好ましい化合物群としては、R³が、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、フルオロメチル基、(ホルミルアミノ)メチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)エチル基、2-(ホルミルアミノ)エチル基、(S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシエチル基、(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル基、(R)-1-(ホルミルアミノ)-2-メチルプロピル基、1-(ホルミルアミノ)-1-メチルプロピル基、(N-ホルミル-N-メチルアミノ)メチル基、ウレイドメチル基、アミノメチル基、2-ヒドロキシエチル基、ホルミル基、ジメトキシメチル基、カルバモイルメチル基、2-(カルバモイルオキシ)エチル基、メチルチオ基、メトキシメチル基、アセトキシメチル基、メルカブトメチル基、(N-メチルウレイド)メチル基、(アセチルアミノ)メチル基、(トリフルオロアセチルアミノ)メチル基、シアノ基、カルボキシル基、エトキシカルボニル基、アミノスルホニルアミノメチル基、および[N-(アリロキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチル基から選択される基である化合物が、挙げられる。これらの化合物のより好ましいものとしては、さらにR¹、R²、およびR¹が水素原子である化合物が挙げられる。

【0014】さらに別の好ましい化合物としては、R¹およびR⁴が水素原子であり、R²がメチル基であり、R³が(ホルミルアミノ)メチル基である化合物が挙げられる。 40

【0015】またさらに別の好ましい化合物としては、
 R^1 が水素原子であり、 R^2 がカルバモイル基であり、 R^3 が（ホルミルアミノ）メチル基であり、かつ R^4 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0016】また、別の好ましい化合物としては、 R^2 と R^3 が一緒になって、1-オキソ-2-アザプロパン基を表す化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^1 、 R^4 が水素原子である化合物である。

〔0.017〕 またさらに別の好ましい化合物群として 50

は、 R^4 がヒドロキシメチル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらに R^1 、 R^2 、および R^3 が水素原子である化合物が挙げられる。

【0018】さらにまた別の好ましい化合物群としては、R¹がカルバモイル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらにR²がメチル基であり、R³、およびR⁴が水素原子である化合物が挙げられる。

【0019】また、別の好ましい化合物群としては、R¹が(ホルミルアミノ)メチル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらにR²がメチル基であり、R³、およびR⁴が水素原子である化合物が挙げられる。

【0020】また、別の好ましい化合物群としては、R¹がアミノスルホニルアミノメチル基である化合物が挙げられる。より好ましくは、さらにR²がメチル基であり、R³、およびR⁴が水素原子である化合物が挙げられる。

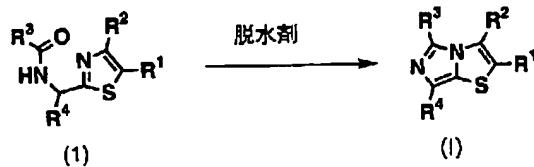
【0021】本発明の一般式(I)の化合物は、塩基性の物質であり、その酸塩とすることができます。そのような塩として、好適には、フッ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩、炭酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ヒドロキシ酢酸塩、乳酸塩、くえん酸塩、酒石酸塩、しゅう酸塩、安息香酸塩、マンデル酸塩、酪酸塩、マレイン酸塩、プロピオン酸塩、ぎ酸塩、リンゴ酸塩等のカルボン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。

【0022】化合物の製造

本発明による一般式(I)の化合物は好ましくは下記のスキームに従って製造することができる。

〔0023〕

【化4】



【0024】上記の反応式中で示した化合物（1）におけるR¹、R²、R³、およびR⁴は一般式（I）の本発明化合物について前記したものと同じ意味を表し、脱水剤とは、一般に有機合成反応における脱水反応、脱水縮合反応に用いられる反応剤であり、R¹、R²、R³、およびR⁴の化学的性質に応じて、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リン、五塩化リン、三塩化リン、五臭化リン等のリンハロゲン化物、五酸化リン、ポリリン酸、リン酸、硫酸、発煙硫酸、塩化チオニル、臭化チオニル、塩化スルフリル、塩化メタンスルホ

11

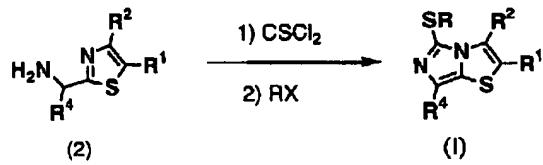
ニル等の塩化アルキルスルホニル、塩化p-トルエンスルホニル等の塩化アリールスルホニル、無水トリフルオロ酢酸等の酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸、塩化アルミニウム、臭化アルミニウム、塩化亜鉛、三塩化硼素、三フッ化硼素等のルイス酸、酸化カルシウム等の金属酸化物、アルミナ、シリカゲル、およびモレキュラーシーブ等の中から選択できるが、好ましくはオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等のオキシハロゲン化リンであり、さらに好ましくはオキシ塩化リンである。

【0025】スキーム中の反応は、式(1)の化合物に対して、上記の脱水剤を、触媒量、または等量、あるいは過剰量用い、場合により、無溶媒または適当な溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ジクロルメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)中で、-20~200℃の温度で10分~48時間反応させることによって終了させることができる。反応は、都合により、生ずる水を留去しながら行ってもよく、また酸補足剤(例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ールチジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、N,N-ジメチルアニリン等)存在下行ってもよい。反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた本発明の一般式(1)で示される化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックSLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。

【0026】また本発明による一般式(I)の化合物のうち、R³がアルキルチオ基の化合物は、下記のスキームに従っても製造することができる。

[0027]

【化5】



上記の反応式中で示した化合物(2)におけるR¹、R²、およびR⁴は一般式(1)の本発明化合物について前記したものと同じ意味を表し、CSC1₂はチオホスゲンであり、RはC₁₋₄アルキル基を表し、Xは脱離基(例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、ジフェニルホスホリルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニル基等)を表す。

【0028】スキーム中の式(2)の化合物とチオホスゲンとの反応は、式(2)の化合物に対し等量または過剰量のチオホスゲンとを、適当な溶媒（例えばトルエン、キシレン、ジクロルメタン、クロロホルム、テトラ

10

20

30

40

50

ヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エタノール、メタノール等) 中で、-80~80℃の温度で10分~48時間反応させることによって終了させることができる。反応は、酸補足剤(例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン、2,6-ルチジン、ジイソプロピルエチルアミン、DBU、DBN、N、N-ジメチルアニリン等) 存在下行ってもよい。本スキームの反応は、式(2)の化合物とチオホスゲンの反応に引き続き、この反応混合物に、R Xを式(2)の化合物に対し等量または過剰量反応させ完結させる。この第二の工程は-80~30℃の温度で10分~48時間反応させることによって終了させることができる。反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた本発明の一般式(I)で示される化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。

【0029】さらに本発明による一般式(I)の化合物は、上述のスキームの方法により合成された他の一般式(I)の化合物より、その置換基(R¹～R⁴)を、有機合成において一般的に行われる化学変換の手法を用い変換する事によっても合成することができる。ここで用いる事ができる、ここで有機合成において一般的に行われる化学変換の手法とは、すべての有機合成反応を含み、好ましくは、イミダゾチアゾール環には作用しないすべての有機合成反応である。そのような化学変換の手法の例としては、エステルの加水分解によりカルボン酸もしくはアルコールを得る反応、エステルにアンモニアを作用させ酸アミドを得る反応、エステルに第一もしくは第二アミンを作用させN-置換酸アミドを得る反応、エステルに還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウム等)を作用させ、一級アルコールまたはアルデヒドを得る反応、アルコールの酸化反応によりアルデヒド、ケトンもしくはカルボン酸を得る反応(ジョーンズ酸化、コリンズ酸化、その他の金属酸化物を用いる酸化反応、DMSO酸化、酸素酸化、過酸化物による酸化反応等)、アルデヒドのアセタール化反応、アルデヒドにヒドロキシリジアミンを作用させアルドキシムを得る反応、エステルに第一もしくは第二アミンを作用させN-置換酸アミドを得る反応、エステルもしくはアルデヒドに還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウム等)を作用させ、一級アルコールを得る反応、アルデヒドにアンモニアまたは第一もしくは第二アミン存在下、還元剤(例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素ナトリウム、ジイソブチルアルミニウム等)を作用させ対応するアミンを得る反応、酸アミドに脱水剤(例えばオキシ塩化リリン等)を

作用させニトリルを得る反応、触媒による水素添加反応、触媒による脱水素反応、触媒による加水素分解反応、アルコールよりアミンに変換する反応（例えばガブリエル合成、光延反応等）、アルコールにハロゲン化剤（例えばDAST試薬等）を作用させハライドを得る反応、アルコールにアシル化剤（酸ハライド、酸無水物等）を作用させエステルを得る反応、アルコールの水酸基をカルバモイルオキシ基に変換する反応、アミノ基にアシル化剤（酸ハライド、酸無水物等）を作用させアミドを得る反応、アミノ基をウレイド基に変換する反応、アミノ基をアミノスルホニルアミノ基に変換する反応、水酸基をアミノスルホニルアミノ基に変換する反応（光延反応等）、アルデヒドとグリニヤール試薬との反応により2級アルコールを得る反応、カルボン酸誘導体のクルチュウス転移反応（アミノ基生成）、カルボン酸誘導体のクライゼン縮合反応、カルボン酸誘導体のダルツエン反応、アルデヒドにエノール活性体等を作用させるアルドール反応、アルデヒドへのリホルマツスキ反応、マイケル付加反応、アルデヒドにホスホラン等を作用させオレフィンを得るウイテッヒ反応、水酸基をメルカブト基に変換する反応（チオアセテートを経る反応など）、およびアミノ基にハロゲン化スルホニル等を作用させスルホンアミドを得る反応等が挙げられる。これらの化学変換反応においても、反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた本発明の一般式（I）で示される化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。

【0030】

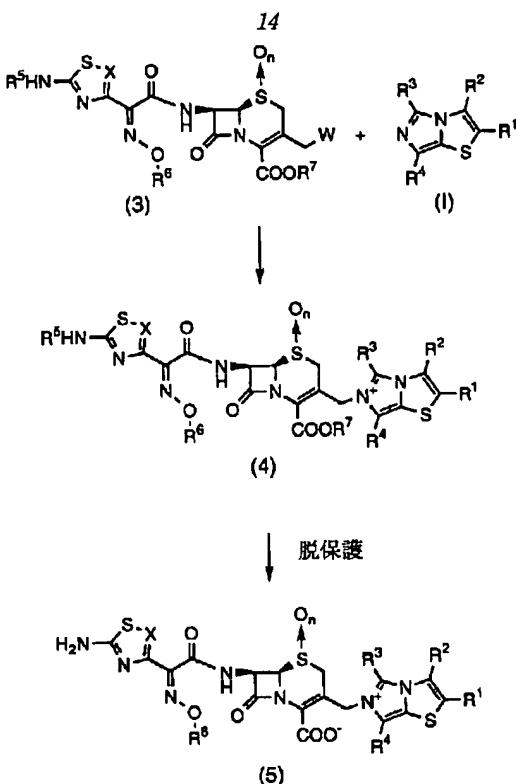
【発明の効果】本発明による化合物は、新規セフェム化合物の合成原料物質となる。その新規セフェム化合物は、グラム陽性菌、及びグラム陰性菌に対して幅広く強い抗菌活性を有し、特に種々のβ-ラクタマーゼ産生菌、さらにはメチシリン耐性ブドウ球菌（MRSA）等に対しても有効な抗菌力を有している。また、その毒性は低く、吸収性も高い。従って、本発明による化合物は、ヒトを含む動物の各種病原性細菌に起因する感染症の治療にきわめて有効に用いることができる、新規セフェム化合物の原料化合物となる。さらに多くのそのほかの医薬品や、化学製品の原料としても重要な化合物である。

【0031】本発明による化合物から、好ましくは下記のスキームに従い、新規セフェム化合物を製造することができる。

【0032】

【化6】

10 20 30 40 50



【0033】上記の反応式中で示した化合物（I）、（4）、および（5）におけるR¹、R²、R³、およびR⁴は一般式（I）の本発明化合物について前記したものと同じ意味である。化合物（3）、（4）および（5）においてnは0または1を表し、Xは、NまたはCHを表す。出発物質の一方である化合物（3）のR⁵は水素原子またはトリチル基、クロロアセチル基、ホルミル基などのアミノ保護基を表し、R⁷は水素原子またはジフェニルメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、tert-ブチル基、アリル基、2,2,2-トリクロロエチル基などのカルボキシル保護基であるエステル形成基を表わす。R⁶は、目的化合物（5）のR⁸と同じ置換基であるか、R⁸にカルボキシル基がある場合はそのカルボキシル基はジフェニルメチル基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、tert-ブチル基、アリル基、2,2,2-トリクロロエチル基などのカルボキシル保護基でエステルを形成していてもよく、あるいはトリチル基などのオキシム基の保護基を表わす。Wはハロゲン原子（すなわち塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、ジフェニルホスホリルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、アセトキシ基などの脱離基を示す。目的化合物（5）におけるR⁸は水素原子；ハロゲン原子（すなわち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子）、水酸基、カルボキシル基、炭素数1-4の低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、炭素数1-4のN-低級アルキルカルバモイル

15

基、シアノ基、アミノ基又は、炭素数1—4の低級アルキルアミノ基で置換されてもよい炭素数1—4の直鎖又は分岐の低級アルキル基；アルケニル基；アルキニル基もしくはシクロアルキル基を示す。

【0034】スキーム中の式(1)の化合物と式(3)の化合物の反応は、式(3)の化合物に対して等量または過剰量の式(1)の化合物とを、適当な溶媒(例えばアセトン、エチルメチルケトン、酢酸エチル、クロロホルム、ジクロルメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド、トルエン、メタノール、エタノール等)中で、-20~50℃の温度で、20分~72時間反応させることによって終了させることができる。反応終了後、反応液を通常の後処理にかけ、得られた式(4)の化合物は、必要があればシリカゲル、ダイヤイオンHP20、またはセファデックスLH20などのカラムクロマトグラフィー、または結晶化等で精製する。ここで、R⁵とR⁷がともに水素原子であり、R⁶がR⁸と同一の場合は、次の脱保護の工程を経ることなく目的の(5)で示される化合物を得ることができる。

【0035】一方、R⁵、R⁶、およびR⁷を脱保護して目的化合物(5)が得られる場合は、用いた保護基、R⁵、R⁶、R⁷を除去する通常の方法に従って行なえば適当な順序でよい。酸性条件で基R⁵、R⁶、R⁷が脱保護できる場合はトリフルオロ酢酸、ギ酸、塩酸などで化合物(4)を処理すればよい。還元条件で基R⁵、R⁶、R⁷のいずれかまたは全部が除去される場合は、各種の触

10
20

媒による接触還元あるいは亜鉛などの金属還元剤で化合物(4)を処理すればよい。また、R⁵がクロロアセチル基である場合は、化合物(4)を各種のチオアミドと反応させることで除去できる。

【0036】このようにして得られた目的化合物(5)はその含水溶液からpHを調節することで結晶化・沈澱化させることができる。また必要があれば、化合物(5)は非イオン性のマクロポーラスレジンを用いるクロマトグラフィーやセファデックスなどを用いるゲルfiltrationなどで精製して単離してもよい。前記(3)の化合物は公知の方法またはそれに準じた方法で合成することができ、具体的には、文献S. Torii, H. Hatanaka, N. Saitoh, M. Sasaoka, and J. Nakai, *Tetrahedron Lett.*, 23; 2187-2188, 1982の記載に準じて合成できる。

【0037】試験例

本例では、本発明の一般式(1)の化合物を原料化合物として合成した新規セフェム化合物(合成例参照)の代表例の抗菌活性を常法の倍数希釈法で測定された各種の細菌に対する最小発育阻止濃度を示すことにより例証する。この際の測定は、感性ディスク用培地N(日本製薬社製)に供試菌を10⁶CFU/mlで接種し、35℃で18~20時間培養後に評価して行われた。試験化合物およびセフタジダム(CAZ)、セフィロム(CPR)の最小発育阻止濃度(μg/ml)の測定値を表1および表2に示す。

【0038】

表1

試験菌株	最小発育阻止濃度(μg/ml)				
	合成例2	合成例3	合成例4	合成例5	CAZ
S. aureus 209P JC-1	6.25	0.39	0.78	0.78	6.25
S. aureus 133*	100	12.5	12.5	6.25	100
S. aureus 126*	>100	25	25	12.5	>100
S. epidermidis ATCC14990	6.25	0.39	0.78	0.78	6.25
E. coli NIH JC-2	0.05	0.05	≤0.025	≤0.025	0.39
K. pneumoniae PCI602	≤0.025	0.05	≤0.025	0.05	0.10
P. vulgaris GN76	≤0.025	0.39	0.20	0.39	0.05
M. morganii 1510/S-1	≤0.025	0.10	0.05	0.05	0.20
C. freundii GN346/16	0.39	0.10	0.10	0.10	0.39
E. cloacae G-0008	0.05	0.05	0.05	0.05	0.20
S. marcescens No.1	≤0.025	0.05	0.05	0.05	0.05
P. aeruginosa GN10362	0.78	1.56	1.56	3.13	1.56
P. aeruginosa E-2	0.78	3.13	1.56	3.13	1.56

*メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)

【0039】

表2

試験菌株	最小発育阻止濃度(μg/ml)				
	合成例6	合成例10	合成例7	合成例9	CPR
S. aureus 209P JC-1	0.39	0.39	0.78	0.39	0.20

17

<i>S. aureus</i> 133*	6.25	6.25	6.25	3.13	6.25
<i>S. aureus</i> 126*	12.5	12.5	6.25	3.13	50
<i>S. epidermidis</i> ATCC14990	0.39	0.39	0.78	0.20	0.39
<i>E. coli</i> NIH JC-2	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>P. vulgaris</i> GN76	0.20	0.20	0.39	3.13	0.20
<i>M. morganii</i> 1510/S-1	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.39	≤0.025
<i>C. freundii</i> GN346/16	0.10	0.10	0.05	0.78	0.05
<i>E. cloacae</i> G-0008	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>S. marcescens</i> No.1	≤0.025	≤0.025	0.10	1.56	≤0.025
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	0.78	0.78	1.56	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.78	0.78	1.56	3.13	3.13

*メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)

【0040】以上の様に本発明の一般式(I)の化合物を原料化合物として合成した新規セフム化合物は強い抗菌力を有するので、各種病原性細菌に起因する感染症の治療剤として非常に有用である。

【0041】

【実施例】以下、本発明を実施例及び合成例により説明する。

【0042】実施例1

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール (R. G. Jones, E. C. Kornfeld, and K. C. McLaughlin, J. Am. Chem. Soc., Vol. 72, 1950年, 4525~4529ページ記載と同様にして合成した2-アミノメチルチアゾールを、常法によりN-ホルミル化して得られる。) 0.930 g (6.54 mmol) を塩化メチレン 20 ml に溶かし、-20°C にてオキシ塩化リン 1.2 ml (13 mmol) を滴下する。室温まで昇温させ30分間攪拌後、減圧下濃縮乾固する。オキシ塩化リン 1.2 ml を加え 100°C で 30 分間攪拌する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。冰約 20 g を加え、氷冷下 2 N 水酸化ナトリウム水溶液で pH を 10.5 に調整後、塩化メチレン 50 ml × 3 回で抽出する。有機層を炭酸カリウムで乾燥後濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール = 20:1 で溶出)。イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 0.488 g (60%) が淡黄色結晶として得られる。

【0043】NMR (CDCl₃) δ: 6.83 (1H, d, J = 4.4 Hz), 7.10 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.01 (1H, s) MS (EI, CHCl₃, 100°C) : 124 (M⁺)

【0044】実施例2

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(アセチルアミノ)メチルチアゾール 1.56 g (10.0 mmol) より実施例1と同様にして表題の化

18

<i>S. aureus</i> 133*	6.25	6.25	6.25	3.13	6.25
<i>S. aureus</i> 126*	12.5	12.5	6.25	3.13	50
<i>S. epidermidis</i> ATCC14990	0.39	0.39	0.78	0.20	0.39
<i>E. coli</i> NIH JC-2	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>K. pneumoniae</i> PCI602	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>P. vulgaris</i> GN76	0.20	0.20	0.39	3.13	0.20
<i>M. morganii</i> 1510/S-1	≤0.025	≤0.025	≤0.025	0.39	≤0.025
<i>C. freundii</i> GN346/16	0.10	0.10	0.05	0.78	0.05
<i>E. cloacae</i> G-0008	≤0.025	≤0.025	0.05	0.78	0.05
<i>S. marcescens</i> No.1	≤0.025	≤0.025	0.10	1.56	≤0.025
<i>P. aeruginosa</i> GN10362	0.78	0.78	1.56	3.13	3.13
<i>P. aeruginosa</i> E-2	0.78	0.78	1.56	3.13	3.13

化合物 1.272 g (92%) が淡黄色結晶として得られる。

【0045】NMR (CDCl₃) δ: 2.57 (3H, s), 6.77 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.94 (1H, s), 7.20 (1H, d, J = 4.2 Hz) MS (EI, CHCl₃, 100°C) : 138 (M⁺)

【0046】実施例3

3-エチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4-エチルチアゾールより実施例1と同様にして表題の化合物 (90%) が淡黄色結晶として得られる。

【0047】NMR (CDCl₃) δ: 1.39 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.76 (2H, qd, J = 7.5, 1.4 Hz), 6.40 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.09 (1H, s), 7.91 (1H, s) MS (EI, CHCl₃, 100°C) : 152 (M⁺)

【0048】実施例4

2, 3-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4, 5-ジメチルチアゾール 0.930 g より実施例1と同様にして表題の化合物 0.637 g (77%) が淡黄色結晶として得られる。

【0049】NMR (CDCl₃) δ: 2.28 (1H, s), 2.31 (3H, s), 7.03 (1H, s), 7.79 (1H, s) MS (EI, CHCl₃, 100°C) : 152 (M⁺)

【0050】実施例5

2, 3-プロパンオイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(ホルミルアミノ)メチル-4, 5-プロパンオチアゾール 0.530 g より実施例1と同様にして表題の化合物 0.285 g (60%) が淡黄色結晶として得られる。

【0051】NMR (CDCl₃) δ: 2.54~2.67 (2H, m), 2.80~2.90 (4H, m), 7.06 (1H, s), 7.81 (1H, s)

【0052】実施例6

2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
2-(ホルミルアミノ)メチル-5-メチルチアゾール
0.152gより実施例1と同様にして表題の化合物
0.094g(70%)が淡黄色結晶として得られる。
【0053】NMR(CDC1₃) δ: 2.35(3H, s), 7.00(1H, s), 7.13(1H, s), 7.87(1H, s)

【0054】実施例7

7-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
2-(1-ホルミルアミノエチル)チアゾールより実施
例1と同様にして表題の化合物が淡黄色結晶として得ら
れる。
【0055】NMR(CDC1₃) δ: 2.35(3H, s), 6.76(1H, d, J=4.2Hz), 7.32(1H, d, J=4.2Hz), 7.90(1H, s)

【0056】実施例8

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エ
チル
2-アミノメチルチアゾール3.43g(30mmol)
1)とトリエチルアミン3.34g(33mmol)の
ジクロルメタン60ml溶液に、氷冷下塩化シウ酸エ
チル4.512gのジクロルメタン10ml溶液を滴下
する。30分間攪拌後、水20mlを加え10分間攪拌
する。有機層を分離し、水層はジクロルメタン(30ml
1、5回)で抽出する。有機層を合せ、少量の飽和炭酸
水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで
乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2-(エトキザリルアミ
ノ)メチルチアゾールの固体を得る。これに氷冷下オキ
シ塩化リン50mlを加え、12時間加熱還流する。室
温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣に水50ml
ジクロルメタン50mlを加え溶かし、氷冷下炭酸カリ
ウム50gを少量ずつ加える。10分間攪拌後、不溶物
を濾去し、有機層を分離する。水層はジクロルメタン
(30ml, 2回)で抽出し、有機層に合せ無水炭酸カ
リウムで乾燥する。シリカゲルフラッシュカラムクロマ
トグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の
化合物4.68g(80%)が淡黄色結晶として得られ
る。

【0057】NMR(CDC1₃) δ: 1.46(3H, t, J=7.1Hz), 4.47(2H, q, J=7.1Hz), 7.08(1H, d, J=4.2Hz), 7.31(1H, s), 8.28(1H, d, J=4.2Hz)

MS(EI, CHCl₃, 100°C): 196(M⁺)

【0058】実施例9

5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾ
ール
イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エ

チル(実施例8参照)0.929gのメタノール20ml
溶液に、水素化ホウ素ナトリウム0.897gを加え
室温で終夜攪拌する。反応液に氷冷下濃塩酸2mlを滴
下し、10分間攪拌後減圧下濃縮乾固する。これをメタ
ノール50mlに溶かし、再度濃縮乾固する。残渣に氷
冷下炭酸カリウム水溶液(50重量%)30mlとジク
ロルメタン30mlを加え、10分間攪拌後不溶物を濾
去する。有機層を分離し、水層はジクロルメタン(30
ml, 2回)で抽出し有機層に合せる。無水炭酸カリウ
ムで乾燥し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラ
フィーで精製する(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノ
ル=20:1で溶出)。表題の化合物0.628g(8
6%)が淡黄色結晶として得られる。

【0059】NMR(CDC1₃) δ: 1.7-2.1
(1H, br), 4.85(2H, s), 6.83(1H, d, J=4.2Hz), 6.91(1H, s), 7.56(1H, d, J=4.2Hz)
MS(EI, CHCl₃, 100°C): 154(M⁺)

【0060】実施例10

20 イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エ
チル

a) (tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチ
オアミド
メタノール230mlに氷冷下攪拌しながら、アンモニ
アガス25gと硫化水素ガス50gを順次溶解させる。
これに(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセト
ニトリル71.45gを加え、室温で終夜攪拌する。反
応液を氷冷し、水500mlをゆっくり加え、さらに氷
冷下2時間攪拌する。生じた結晶を濾取し、冷水300
mlで洗浄後減圧乾燥する。(tert-ブトキシカル
ボニルアミノ)アセトチオアミド65.88gが無色結
晶として得られる。

【0061】NMR(CDC1₃) δ: 1.46(9H, s), 4.16(2H, d, J=6.2Hz), 5.2-5.3(1H, br), 7.4-7.7(1H, br), 7.7-8.0(1H, br)

【0062】b) 2-(tert-ブトキシカルボニル
アミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル
(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオア

ミド10gのエタノール150ml溶液にプロモビルビ
ン酸エチル7.3mlと炭酸カルシウム2.7gを加
え、室温で6時間攪拌する。反応液を濾過し、濾液を減
圧下濃縮乾固する。残渣をクロロホルムに溶かし、飽和
炭酸水素ナトリウム水溶液及び少量の水で洗浄後、無水
硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、イソブロ
ピルエーテルを加え結晶化し、濾取、減圧下乾燥すると
2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチ
アゾール-4-カルボン酸エチル11.2g(74%)
が得られる。

【0063】NMR(CDC1₃) δ: 1.44, (3

21

H, t, J = 7 Hz), 1. 47 (9 H, s), 4. 57 (2 H, q, J = 7 Hz), 4. 60 (2 H, s), 7. 12 (1 H, s)

【0064】C) イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 1. 50 g にトリフルオロ酢酸 5 m l を加え、室温下 30 分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH を約 8 とする。ジクロルメタン 30 m l を加え、激しく攪拌しながら、ギ酸 1 m l と無水酢酸 1 m l をあらかじめ混合し 50 °C で 30 分間反応させた混合物を加え、さらに 1 時間攪拌する。有機層を分離し、水層からさらにジクロルメタン (2 回) で抽出し有機層に合せ、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、未精製の 2-(ホルミルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 1. 15 g を得る。これをジクロルメタン 30 m l に溶解し、-20 °C でオキシ塩化リン 1. 2 m l を加え、室温で 30 分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、オキシ塩化リン 1.2 m l を加え 100 °C で 30 分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣を水 30 m l に溶かしジクロルメタン 20 m l で洗浄する。これに炭酸水素ナトリウムを加え pH を約 8 とし、ジクロルメタン (30 m l, 2 回) で抽出する。有機層を合せ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。表題のイミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル 0. 885 g (85%) が淡褐色結晶として得られる。

【0065】NMR (CDCl₃), q, J = 7 Hz, 7. 17 (1 H, s), 7. 77 (1 H, s), 8. 57 (1 H, s)

【0066】実施例 11

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボキシアミド

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル (実施例 10 参照) 1. 25 g をアンモニアで飽和させたメタノール溶液 30 m l に溶かし、16 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、水 50 m l を加える。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥する。表題の化合物 1. 00 g が得られる。

【0067】NMR (DMSO-d₆) δ: 7. 12 (1 H, s), 7. 72 (1 H, br), 8. 09 (1 H, s), 8. 20 (1 H, br), 8. 54 (1 H, br)

【0068】実施例 12

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル酢酸メチル

2-(メチルマロニルアミノ)メチルチアゾールより実施例 1 と同様にして (2N 水酸化ナトリウムのかわりに無水炭酸カリウムを用い、pH は 8. 0 とする。) 表題

50

22

の化合物が淡褐色結晶として得られる。収率 63%。

【0069】NMR (CDCl₃) δ: 3. 72 (3 H, s), 4. 00 (2 H, s), 6. 82 (1 H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 02 (1 H, s), 7. 39 (1 H, d, J = 4. 2 Hz)

MS (EI, CHCl₃, 100 °C) : 196 (M⁺)

【0070】実施例 13

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イルアセトアミド

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-イル酢酸エチル (実施例 12 参照) より実施例 10 と同様にして表題の化合物が得られる。収率 85%。

【0071】NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 78 (2 H, s), 6. 93 (1 H, s), 7. 07 (1 H, br), 7. 17 (1 H, d, J = 3. 6 Hz), 7. 62 (1 H, br), 7. 78 (1 H, d, J = 3. 6 Hz)

MS (EI, CHCl₃, 100 °C) : 181 (M⁺)

【0072】実施例 14

5-(アミノメチル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例 8 参照) 0. 548 g (3. 55 mmol)、フタルイミド 1. 045 g (7. 10 mmol) とトリフェニルホスフィン 1. 86 g (7. 10 mmol) の無水テトラヒドロフラン 30 m l 溶液に、室温でジエチルアゾジカルボキシレート 1. 237 g (7. 10 mmol) の無水テトラヒドロフラン 5 m l 溶液を滴下後、室温で 1 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチル 20 m l とヘキサン 10 m l を加え結晶化させる。結晶を濾取して、少量の酢酸エチルとヘキサンの 2 : 1 混合液で洗浄後減圧乾燥する。5-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 725 g (72%) が無色結晶として得られる。

【0073】NMR (CDCl₃) δ: 5. 14 (2 H, s), 6. 64 (1 H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 04 (1 H, s), 7. 7-7. 4 (2 H, m), 7. 83 (1 H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 85-7. 9 (2 H, m)

【0074】b) 5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

メタノール 20 m l に、5-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 483 g と無水ヒドラジン 0. 072 g を加え 1 時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄する。濾液を減圧下濃縮し、5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 356 g を得る。

【0075】NMR (CDCl₃) δ: 1. 76 (2

H, br). 4. 15 (2H, s), 6. 80 (1H, d, J=4. 2Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 55 (1H, d, J=4. 3Hz)

【0076】実施例15

5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

実施例14で得られる5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0. 354gにジクロルメタン20m1を加え、攪拌しながらギ酸1m1と無水酢酸0. 8m1をあらかじめ混合し50°Cで10分間反応させた混合物を加え、さらに1時間攪拌する。反応液に水10m1とジクロルメタン30m1を加え、氷冷下無水炭酸カリウム10gを加えよく攪拌する。不溶物を濾去後、有機層を分離し、水層よりジクロルメタン(30m1, 2回)でさらに抽出し有機層に合せ無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出)。表題の化合物0. 304gが淡黄色結晶として得られる。

【0077】NMR (CDCl₃) δ: 4. 75 (2H, d, J=6. 5Hz), 6. 82 (1H, d, J=4. 3Hz), 6. 75-6. 85 (1H, br), 6. 96 (2H, s), 7. 69 (1H, d, J=4. 3Hz), 8. 27 (1H, s)

【0078】実施例16

5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-[N-tert-ブトキシカルボニルグリシル]アミノ]メチルチアゾール
N-tert-ブトキシカルボニルグリシン3. 854gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2. 97gに塩化メチレン60m1を加え、氷冷下攪拌しながらジクロヘキシカルボジイミド4. 54gを加える。氷冷下、2時間攪拌後2-アミノメチルチアゾール2. 28gを加え、さらに16時間攪拌する。生じた結晶を濾去し、濾液を5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。塩化メチレンを減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)2-[N-tert-ブトキシカルボニルグリシル]アミノ]メチルチアゾール5. 29g(97%)が得られる。

【0079】NMR (CDCl₃) δ: 1. 44 (9H, s), 3. 87 (2H, d, J=5. 8Hz), 4. 79 (2H, d, J=5. 8Hz), 5. 1-5. 3 (1H, br), 7. 0-7. 15 (1H, br), 7. 30 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 71 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0080】b) 2-[N-トリフルオロアセチルグリシル]アミノ]メチルチアゾール

2-[N-tert-ブトキシカルボニルグリシル]

アミノ]メチルチアゾール2. 05gにトリフルオロ酢酸10m1を加え室温で30分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣にトリフルオロ酢酸エチル10. 74gとトリエチルアミン3. 83gを加え室温で30分間攪拌する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチル、次いで酢酸エチル:メタノール=20:1で溶出)2-[N-トリフルオロアセチルグリシル]アミノ]メチルチアゾール1. 98g(98%)が無色結晶として得られる。

【0081】NMR (CDCl₃) δ: 4. 10 (2H, d, J=4. 7Hz), 4. 82 (2H, J=5. 6Hz), 6. 75-6. 85 (1H, br), 7. 34 (1H, d, J=3. 3Hz) 7. 25-7. 4 (1H, br), 7. 73 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0082】c) 5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-[N-トリフルオロアセチルグリシル]アミノ]メチルチアゾール1. 98gにオキシ塩化リン20m1を加え100°Cで4. 5時間加熱攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣を塩化メチレン30m1に溶かし氷冷下、水50m1をくわえる。氷冷にて炭酸カリウムを少しづつ加えpH8とし、さらに1時間攪拌する。生じた結晶を濾取し、冷水と少量の冷塩化メチレンで洗浄後減圧下、乾燥する。5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1. 12g(60%)が淡黄色結晶として得られる。

【0083】NMR (CDCl₃) δ: 4. 77 (0. 8H, d, J=2. 9Hz), 4. 78 (1. 2H, d, J=3. 2Hz), 6. 88 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 76 (0. 4H, d, J=4. 2Hz), 7. 77 (0. 6H, d, J=4. 2Hz)

【0084】実施例17

5-[S]-1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-[N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニル]アミノ]メチルチアゾール
N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニン0. 946g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0. 743g、ジシクロヘキシカルボジイミド1. 135g及び2-アミノメチルチアゾール0. 628gより、実施例16a)と同様にして表題の化合物1. 427g(100%)を得る。

【0085】NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 43 (9H, s), 4. 15-4. 3 (1H, m), 4. 77 (1H, d, J=5. 8Hz, J=12. 2Hz), 4. 78 (1H, dd, J=5. 8Hz, J=12. 2Hz),

25

4. 9-5. 1 (1H, br), 7. 0-7. 2 (1H, br), 7. 28 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 70 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0086】 b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール 1. 427g を実施例 16 b) と同様に処理し、表題の化合物 1. 368g (97%) を得る。

【0087】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 51 (3H, d, J=7. 0Hz), 4. 56 (1H, quin t e t, J=7. 0Hz), 4. 78 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 4. 79 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 6. 9-7. 1 (1H, br), 7. 33 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 25-7. 45 (1H, br), 7. 73 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0088】 c) 5-[(S)-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチル-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール 1. 360g を実施例 16 c) と同様に処理し、表題の化合物 1. 108g (87%) を得る。

【0089】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 63 (0. 3H, d, J=7. 1Hz), 1. 74 (2. 7H, d, J=7. 1Hz), 5. 43-5. 75 (1H, m), 6. 87 (1H, d, J=4. 2Hz), 6. 99 (0. 9H, s), 7. 02 (0. 1H, s), 7. 51 (0. 9H, d, J=4. 2Hz), 7. 4-7. 6 (1H, br), 7. 65 (0. 1H, d, J=4. 2Hz)

【0090】 d) 5-[(S)-1-(ホルミルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-[(S)-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1. 108g のメタノール 20mL 溶液に、炭酸カリウム 2. 70g の水溶液 20mL を加えアルゴン雰囲気下室温で 14 時間攪拌する。反応液に塩化メチレン 50mL を加え、冰冷下、あらかじめ 50℃ で 10 分間加熱し室温に戻したギ酸 0. 50g と無水酢酸 0. 25g の混合物を加え、さらに 30 分間攪拌する。反応液に炭酸カリウム 2. 70g を加え溶解後、再度冰冷下、あらかじめ 50℃ で 10 分間加熱し室温に戻したギ酸 0. 50g と無水酢酸 0. 25g の混合物を加え、30 分間攪拌する。不溶物を濾去し、有機層を分離する。水層は、塩化メチレン 30mL 2 回で抽出し、有機層に合せ無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチル、次いで酢酸エチル: メタノール = 20 : 1 で溶出) 表題の化合

50

26

物 0. 763g (93%) が得られる。

【0091】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 70 (3H, J=6. 9Hz), 5. 61 (1H, dq, J=7Hz, 6. 9Hz), 6. 25-6. 45 (1H, br), 6. 81 (1H, d, J=4. 3Hz), 6. 98 (1H, s), 7. 59 (1H, d, J=4. 3Hz), 8. 20 (1H, s)

【0092】 実施例 18

5-[(R)-1-(ホルミルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-L-アラニル) アミノ] メチルチアゾール
N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニン 0. 946g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 0. 743g、ジシクロヘキシルカルボジイミド 1. 135g 及び 2-アミノメチルチアゾール 0. 628g より、実施例 16 a) と同様にして表題の化合物 1. 480g (100%) を得る。

【0093】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 39 (3H, d, J=7. 1Hz), 1. 43 (9H, s), 4. 15-4. 3 (1H, m), 4. 76 (1H, dd, J=5. 8Hz, J=12. 2Hz), 4. 77 (1H, dd, J=5. 8Hz, J=12. 2Hz), 4. 9-5. 1 (1H, br), 6. 95-7. 15 (1H, br), 7. 28 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 70 (1H, J=3. 3Hz)

【0094】 b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール 1. 480g を実施例 16 b) と同様に処理し、表題の化合物 1. 406g (100%) を得る。

【0095】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 51 (3H, d, J=7. 0Hz), 4. 57 (1H, quin t e t, J=7. 0Hz), 4. 77 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 4. 78 (1H, dd, J=5. 5Hz, J=16. 0Hz), 6. 9-7. 1 (1H, br), 7. 33 (1H, d, J=3. 3Hz), 7. 35-7. 55 (1H, br), 7. 73 (1H, d, J=3. 3Hz)

【0096】 c) 5-[(R)-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチル-D-アラニル) アミノ] メチルチアゾール 1. 406g を実施例 16 c) と同様に処理し、表題の化合物 1. 165g (89%) を得る。

【0097】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 63 (0. 3H, d, J=7. 1Hz), 1. 74 (2. 7H, d, J=7. 1Hz), 5. 43-5. 75 (1H,

m), 6. 87 (1H, d, J=4. 2Hz), 6. 98 (0. 9H, s), 7. 01 (0. 1H, s), 7. 51 (0. 9H, d, J=4. 2Hz), 7. 64 (0. 1H, d, J=4. 2Hz), 7. 55-7. 75 (1H, br)

【0098】 d) 5-[(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-[(R)-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1. 165g を実施例17d)と同様に処理し、表題の化合物 0. 839g (86%) が得られる。

【0099】 NMR (CDCl₃) δ: 1. 70 (3H, J=6. 9Hz), 5. 61 (1H, d, q, J=7Hz, 6. 9Hz), 6. 4-6. 55 (1H, br), 6. 81 (1H, d, J=4. 3Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 59 (1H, d, J=4. 3Hz), 8. 19 (1H, s)

【0100】 実施例19

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボキシアミド

イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル (実施例8参照) 0. 117g の無水メタノール溶液 50m1 に、氷冷下アンモニアガスを通じ飽和させ、これを密栓し室温で3日間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、表題の化合物 0. 949g (100%) を淡黄色結晶として得る。

【0101】 NMR (CDCl₃) δ: 5. 3-5. 6 (1H, br), 6. 8-7. 2 (1H, br), 7. 02 (1H, d, J=4. 2Hz), 7. 19 (1H, s), 8. 37 (1H, d, J=4. 2Hz)

【0102】 実施例20

5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル

a) 2-アミノメチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

2-[(tert-ブロキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル (実施例10b) 参照) 20. 55g にトリフルオロ酢酸 144m1 を加え室温で30分間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、氷冷で塩化メチレン 200m1 と水 50m1 を加え攪拌、溶解する。氷冷下攪拌しながら、炭酸カリウム 50g を少量ずつ添加後、さらに30分間攪拌する。不溶物を濾去後、有機層(上層)を分離する。水層から塩化メチレン (30m1, 15回) で抽出し有機層に合せる。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾固する。表題の化合物 9. 91g (79%) を淡黄色結晶として得る。

【0103】 NMR (CDCl₃) δ: 1. 41 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 6-1. 9 (2H, br), 4. 24 (2H, s), 4. 43 (1H, q, J=7. 1Hz), 8. 12 (1H, s)

【0104】 b) 2-[(N-tert-ブロキシカルボニルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

N-tert-ブロキシカルボニルグリシン 3. 854g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2. 97g、ジシクロヘキシカルボジイミド 4. 54g 及び2-アミノメチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 0. 3. 725g より、実施例16a) と同様にして表題の化合物 6. 869g (100%) を得る。

【0105】 NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t, J=7. 1Hz), 1. 44 (9H, s), 3. 87 (2H, d, J=6. 0Hz), 4. 42 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 79 (2H, d, J=6. 2Hz), 5. 05-5. 25 (1H, br), 7. 0-7. 2 (1H, br), 8. 13 (1H, s)

【0106】 c) 2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

2-[(N-tert-ブロキシカルボニルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 1. 717g を実施例16b) と同様に処理し、表題の化合物 1. 782g (100%) を得る。

【0107】 NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t, J=7. 1Hz), 4. 15 (2H, J=4. 9Hz), 4. 41 (2H, q, J=7. 1Hz), 4. 78 (2H, d, J=5. 8Hz), 7. 4-7. 7 (2H, br), 8. 14 (1H, s)

【0108】 d) 5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル

2-[(N-トリフルオロアセチルグリシル)アミノ]メチルチアゾール-4-カルボンサンエチル 1. 782g にオキシ塩化リン 20m1 を加え 100℃ で 30 分間、115℃ で 1 時間加熱攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣を塩化メチレン 100m1 に溶かし氷冷下、水 100m1 を加える。氷冷にて攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを少しづつ加え pH 8 とし、さらに 1 時間攪拌する。有機層を分離し、水層は塩化メチレン 30m1 で抽出し有機層に合せる。無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチル、ヘキサン = 2 : 1 で溶出) 表題の化合物 1. 382g (86%) が得られる。

【0109】 NMR (CDCl₃) δ: 1. 43 (3H, t, J=7. 1Hz), 4. 44 (2H, q, J=7. 1Hz), 5. 06 (2H, d, J=5. 2Hz), 7. 13 (1H, s), 7. 7-7. 9 (1H, br), 7. 84 (1H, s)

MS (EI, CHCl₃, 100℃) : 321 (M⁺)

【0110】 実施例21

29

5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボ酸、5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド、及び3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-(トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-4-カルボン酸エチル0.

643gのメタノール10m1溶液に濃アンモニア水20m1を加え室温下14時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣に水10m1、テトラヒドロフラン20m1を加え溶かす。氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2m1とジ-tert-ブチルジカルボナート0.655gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣を水20m1に溶かす。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でpH7.5に調整後、塩化メチレン(30m1、3回)で抽出する。有機層を合せ減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで分離精製する。(酢酸エチル、メタノール=20:1で溶出)5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド0.310g(50%)及び3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.020g(5%)が得られる。水層は1N塩酸でpH3.5に調整後、濃縮乾固し、残渣に酢酸エチル50m1を加え粉碎しよく攪拌する。不溶物を濾去し、減圧下濃縮乾固し、5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸0.180g(30%)が得られる。このカルボン酸全量と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール0.135gをN,N-ジメチルホルムアミド5m1に溶かし、氷冷下ジシクロヘキシルカルボジイミド0.206gを加える。氷冷下終夜攪拌後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮乾固する。トリフルオロ酢酸5m1を加え室温で20分間攪拌後、減圧下濃縮乾固する。塩化メチレン100m1とトリエチルアミン2m1を加え室温で終夜攪拌する。反応液を濃縮乾固し、残渣を塩化メチレン500m1とメタノール10m1に溶かし、これに50%(w/w)炭酸カリウム水溶液10m1を加えよく攪拌する。有機層をデカントし無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、セファデックスLH20カラム(500m1、メタノール、クロロホルム=1:1で溶出)により精製する。3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.079g(出発物質より22%)得られる。

【0111】5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド; NMR(DMSO-d-6)δ: 1.37(9H, s), 4.43(2H, d, J=6.

50

30

0Hz), 6.7-6.9(1H, br), 7.02(1H, s), 7.71(1H, s), 7.65-7.9(1H, br), 8.15-8.4(1H, br)

【0112】3, 5-(1-オキソ-2-アザプロパノ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール; NMR(DMSO-d-6)δ: 4.85(2H, d, J=1.9Hz), 7.02(1H, s), 7.79(1H, s), 8.4-8.6(1H, br)

MS(EI, DMSO, 150°C): 179(M⁺)

【0113】5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸; NMR(DMSO-d-6)δ: 1.36(9H, s), 4.58(2H, d, J=5.8Hz), 6.9-7.1(1H, br), 7.00(1H, s), 7.1-7.5(1H, br), 7.76(1H, s)

【0114】実施例22

5-(N-tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

20 5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例15参照)0.306gと炭酸カリウム0.276gにテトラヒドロフラン20m1と水10m1を加え溶解する。氷冷下ジ-tert-ブチルジカルボナート0.465gを加え、室温で終夜攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン50m1と水20m1を加えよく攪拌する。有機層を分離し、水層から塩化メチレン30m1で抽出し有機層に合せる。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する。(酢酸エチルで溶出)表題の化合物0.380gg(75%)が得られる。

【0115】NMR(CDC1s)δ: 1.45(9H, s), 4.60(2H, d, J=6.4Hz), 5.1-5.3(1H, br), 6.79(1H, d, J=4.2Hz), 6.97(1H, s), 7.68(1H, d, J=4.2Hz)

【0116】実施例23

3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル

40 2-アミノメチル-4-メチルチアゾール2.564g(20mmol)とトリエチルアミン2.226g(22mmol)のジクロルメタン50m1溶液に、氷冷下塩化シウ酸エチル3.004gのジクロルメタン10m1溶液を滴下する。30分間攪拌後、水20m1を加え10分間攪拌する。有機層を分離し、水層はジクロルメタン(30m1、5回)で抽出する。有機層を合せ、少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2-(エトキザリルアミノ)メチル-4-メチルチアゾールの固体を得る。これに氷冷下オキシ塩化リン20m1を加え、

10. 5時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣に水50m1ジクロルメタン50m1を加え溶かし、氷冷下炭酸カリウム50gを少量ずつ加える。10分間攪拌後、不溶物を濾去し、有機層を分離する。水層はジクロルメタン(30m1, 2回)で抽出し、有機層に合せ無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物1. 773g(42%)が淡黄色結晶として得られる。

【0117】NMR(CDC1₃) δ: 1. 45(3H, t, J=7. 1Hz), 2. 76(3H, d, J=1. 1Hz), 4. 42(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 57(1H, q, J=1. 1Hz), 7. 25(1H, s)

【0118】実施例24

5-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-カルボン酸エチル1. 770g(実施例23参照)と水素化ホウ素ナトリウム1. 593gより、実施例9と同様にして表題の化合物1. 298gが得られる。

【0119】実施例25

5-(ホルミルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールa) 5-(フタルイミド)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
5-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例24参照)1. 19g、フタルイミド2. 081g、トリフェニルホスフィン3. 71g及びジエチルアゾジカルボキシレート2. 463gより、実施例15a)と同様にして表題化合物1. 574g(75%)が無色結晶として得られる。

【0120】NMR(CDC1₃) δ: 2. 72(3H, d, J=1. 3Hz), 5. 28(2H, s), 6. 40(1H, q, J=1. 3Hz), 6. 95(1H, s), 7. 68-7. 76(2H, m), 7. 83-7. 90(2H, m)

【0121】b) 5-(ホルミルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-(フタルイミド)メチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0. 885gより、実施例14b)、実施例15と同様にして表題化合物0. 453g(88%)が得られる。

【0122】NMR(CDC1₃) δ: 2. 58(3H, d, J=1. 3Hz), 4. 89(2H, d, J=5. 0Hz), 6. 38(1H, q, J=1. 3Hz), 6. 7-6. 95(1H, br), 6. 96(1H, s), 8. 26(1H, s)

【0123】実施例26

2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)

アクリル酸エチル

a) N-(チアゾール-2-イルメチル) フマルアミド酸エチルエステル

フマル酸モノメチルエステル1. 585gと1-ヒドロキシベンゾトリアゾール1. 486gの塩化メチレン100m1溶液に氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド2. 27gを加え1時間攪拌する。反応液に2-アミノメチルチアゾール1. 142gを加え、4℃で3日間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液50m1で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物2. 108g(88%)が淡黄色結晶として得られる。

【0124】NMR(CDC1₃) δ: 1. 31(3H, t, J=7. 1Hz), 4. 25(2H, q, J=7. 1Hz), 4. 87(2H, d, J=5. 6Hz), 6. 7-7. 1(1H, br), 6. 88(1H, d, J=15. 4Hz), 6. 97(1H, d, J=15. 4Hz), 7. 32(1H, d, J=3. 3Hz), 7. 73(1H, d, J=3. 3Hz)

【0125】b) 2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル

N-(チアゾール-2-イルメチル) フマルアミド酸エチルエステル2. 108gにオキシ塩化リン30m1を加え、110℃で5時間加熱攪拌する。室温まで放置後、減圧下濃縮する。残渣を塩化メチレン100m1に溶かし、氷冷下良く攪拌しながら飽和炭酸水素ナトリウム水溶液100m1を少しずつ加える。添加後、室温でさらに30分間攪拌する。有機層は分離し、水層から塩化メチレン(30m1, 3回)で抽出し有機層に合せる。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=2:1で溶出)。表題の化合物1. 727g(89%)が淡黄色結晶として得られる。

【0126】NMR(CDC1₃) δ: 1. 34(1H, t, J=7. 1Hz), 4. 28(2H, q, J=7. 1Hz), 6. 69(1H, d, J=15. 7Hz), 7. 02(1H, d, J=4. 2Hz), 7. 30(1H, s), 7. 65(1H, d, J=4. 2Hz), 7. 68(1H, d, J=15. 7Hz)

【0127】実施例27

2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)アクリルアミド

2-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-5-イル)アクリル酸エチル(実施例26参照)0. 445gのメタノール20m1溶液に氷冷下、アンモニアガスを通じ飽和させる。密栓して室温で7日間攪拌する。反応液を濃縮後、セファデックスLH20のカラム(500m

1) で精製する。(メタノール、クロロホルム=1:1で溶出) 表題化合物 0.320 g (83%) が得られる。

【0128】 NMR (DMSO-d₆) δ: 6.74 (1H, d, J=15.4 Hz), 7.05-7.15 (1H, br), 7.25 (1H, s), 7.42 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.5-7.6 (1H, br), 7.58 (1H, d, J=15.4 Hz), 8.29 (1H, d, J=4.2 Hz)

【0129】 実施例28

5-シアノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-カルボキシアミド 0.237 g (実施例19参照) の塩化メチレン20 ml 懸濁液に氷冷で、ジイソプロピルエチルアミン 1.302 g、オキシ塩化リン 0.52 ml を順次加える。室温で2時間攪拌後、氷30 g を加えよく攪拌する。有機層を分離し、水層は塩化メチレン30 ml で抽出し有機層に合せる。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20 ml で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の化合物 0.132 g (62%) が淡黄色結晶として得られる。

【0130】 NMR (CDCl₃) δ: 7.18 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.30 (1H, s), 7.70 (1H, d, J=4.2 Hz).

MS (EI, MeOH, 100°C) : 149 (M⁺).

【0131】 実施例29

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-カルボン酸ジフェニルメチルエステル

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-5-カルボン酸エチル 0.393 g のメタノール20 ml 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液2 ml を加え、室温で6時間攪拌する。氷冷下、0.5 N 塩酸で弱酸性に調整(pH試験紙でチェックする。) 後、酢酸エチル20 ml、ジフェニルジアゾメタン 0.427 g を加え終夜攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、残渣に塩化メチレン30 ml と水30 ml を加えよく攪拌する。有機層を分離し無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル、ヘキサン=1:1で溶出)。表題の化合物 0.602 g (90%) が淡黄色結晶として得られる。

【0132】 NMR (CDCl₃) δ: 7.05 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.15 (1H, s), 7.28-7.52 (11H, m), 8.26 (1H, d, J=4.2 Hz).

【0133】 実施例30

5-(アセチルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1

50 mg (0.98 mmol) の塩化メチレン1 ml 溶液に無水酢酸1 ml とビリジン0.5 ml を加え、室温にて終夜攪拌する。反応液を濃縮して得られる残渣を塩化メチレンに溶解し、水洗後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の化合物 159 mg (83%) が無色結晶として得られる。

【0134】 NMR (CDCl₃) δ: 2.03 (3H, s), 4.68 (2H, d, J=6.1 Hz), 6.79 (1H, d, J=4.1 Hz), 6.95 (1H, s), 7.30 (1H, br), 7.75 (1H, d, J=4.1 Hz).

MS (EI, MeOH, 120°C) : 195 (M⁺).

【0135】 実施例31

5-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 220 mg (1.42 mmol) と氷0.3 mg に氷冷した水1 ml と5N塩酸1 ml を加えて80°Cで5分攪拌する。これにシアノ酸ナトリウム 111 mg を加えて同温度で2時間攪拌した。さらにシアノ酸ナトリウム 123 mg を加えて1時間、シアノ酸ナトリウム 122 mg を追加して2時間攪拌を続けた。室温まで冷却した後反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで洗浄した。水層にMeOHを加えてよく攪拌し、不溶物を濾去した。濾液は減圧下に濃縮後、0°Cにて終夜放置して析出する結晶を濾取した。5-ウレイドメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 160 mg (57%) が得られる。

【0136】 NMR (DMSO-d₆) δ: 4.41 (2H, d, J=6.0 Hz), 5.6 (2H, br), 6.55 (1H, t, J=6.0 Hz), 6.92 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=4.2 Hz), 7.84 (1H, d, J=4.2 Hz).

MS (EI, MeOH, 190°C) : 196 (M⁺).

【0137】 実施例32

5-ジメトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-ホルミルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 5-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 480 mg (3.12 mmol) の塩化メチレン10 ml 溶液に二酸化マンガン 5 g を加えて室温にて2時間激しく攪拌した。セライトを用いて反応液より二酸化マンガンを濾別し、濾液を減圧下に濃縮して表題化合物 442 mg (93%) を得た。

【0138】 NMR (CDCl₃) δ: 7.18 (1H, d, J=4.1 Hz), 7.46 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=4.1 Hz), 9.76 (1H, s).

MS (EI, CHCl₃, 110°C) : 152 (M⁺).

【0139】 b) 5-ジメトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

上記a) の5-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール650mg (4.23mmol) のメタノール10ml 溶液にメチルオルトフォルメート30ml とパラトルエンスルホン酸一水和物486mg を加えて4時間加熱還流した。室温まで冷却後、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液2ml を加えて10分攪拌した。反応液を減圧下に濃縮後塩化メチレンに溶解し、水と飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (ヘキサン: 酢酸エチル=1:9で溶出)。表題の化合物694mg (83%) が赤褐色油状物質として得られる。

【0140】 NMR (CDCl₃) δ: 3.43 (6H, s), 5.56 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=4.2Hz), 7.05 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=4.2Hz).

【0141】 実施例33

5-(N-メチルホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール
N-tert-ブトキシカルボニルザルコシン3.78g (20mmol) の塩化メチレン60ml 溶液に氷冷下ジシクロヘキシカルボジイミド4.54g (22mmol) と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール3.24g (24mmol) を加え、氷冷下に1時間攪拌した。ここに2-アミノメチルチアゾール2.28g (20mmol) の塩化メチレン溶液5ml を加えて終夜攪拌した。不溶物を濾別した塩化メチレン層を10%炭酸カリウム水溶液で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥した。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し (酢酸エチルで溶出)、2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール6.33g が得られる。

【0142】 NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 2.96 (3H, s), 3.93 (2H, s), 4.79 (2H, d, J=5.8Hz), 7.30 (1H, d, J=3.2Hz), 7.71 (1H, d, J=3.2Hz).

【0143】 上記2-(N-tert-ブトキシカルボニル-N-メチル)アミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール5.80g (20mmol) にトリフルオロ酢酸15ml を加えて室温で30分攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧下濃縮して得た残渣を塩化メチレン60ml に溶解し、氷冷下にトリフルオロ酢酸エチルエステル25g とトリエチルアミン2.78ml を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を5%炭酸水素ナト

リウム水溶液で4回洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (酢酸エチルで溶出)。目的物を含む画分を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20のカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: 水=1:1) によりさらに精製して2-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール5.34g (95%) を得た。

【0144】 NMR (CDCl₃) δ: 3.12 (1/4x3H, s), 3.28 (3/4x3H, s), 4.12 (3/4x2H, s), 4.16 (1/4x2H, s), 4.76 (3/4xH, d, J=5.6Hz), 4.78 (1/4x2H, d, J=5.6Hz), 6.98 (1/4x1H, br), 7.05 (3/4x1H, br), 7.30 (3/4x1H, d, J=3.3Hz), 7.32 (1/4x1H, d, J=3.3Hz), 7.71 (1H, s).

MS (EI, CHCl₃, 120°C) : 28 (M⁺).

【0145】 b) 5-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

上記a) の (N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノメチルカルボニル)アミノメチルチアゾール3.02g (10.3mmol) にオキシ塩化リン40ml を加え、110°Cで1.5時間続いて120°Cで5時間加熱した。反応液を室温まで冷却後、減圧下に濃縮する。残渣に少量の氷と50%炭酸カリウム水溶液15ml を加えて攪拌した後、塩化メチレンにて3回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (ヘキサン: 酢酸エチル=1:9で溶出)。5-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール490mg (18%) が無色結晶として得られる。

【0146】 NMR (CDCl₃) δ: 3.20 (3H, s), 4.89 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=4.3Hz), 7.04 (1H, s), 7.69 (1H, d, J=4.3Hz).

MS (EI, CHCl₃, 120°C) : 263 (M⁺).

【0147】 c) 5-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

上記b) の5-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール394mg (1.49mmol) のメタノール3ml 溶液に10%水酸化ナトリウム水溶液3ml を加えて、室温にて1時間攪拌した。減圧下にメタノールを留去後、クロロホルムで3回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮して表題の化合物272mg を油状物質として得る。

37

【0148】NMR (CDCl₃) δ : 2.45 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.77 (1H, d, J=4.2Hz), 6.97 (1H, s), 7.69 (1H, s).

【0149】d) 5-(N-メチルホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

上記c) の5-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール100mg (0.59mmol) の塩化メチレン3ml 溶液に、辛酸1mlと無水酢酸0.2mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた混合物を加えて室温にて1時間攪拌した。続いて3時間の還流を行った後、辛酸5mlと無水酢酸2mlをあらかじめ混合し50℃で10分間反応させた混合物を加えてさらに2時間還流した。反応液を室温まで冷却後、トルエン3mlを加えて減圧下に濃縮乾固する。残渣に塩化メチレンと50%炭酸カリウム水溶液を加えて10分間攪拌後、有機層分離した。水層は塩化メチレンで3回抽出し、合わせた有機層を無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチル:メタノール=9:1で溶出)。表題の化合物89mg (77%) が無色結晶として得られる。

【0150】NMR (CDCl₃) δ : 2.81 (1/9x3H, s), 2.96 (8/9x3H, s), 4.71 (1/9x2H, s), 4.79 (8/9x2H, s), 6.78 (8/9x1H, d, J=4.3Hz), 6.91 (1/9x1H, d, J=4.3Hz), 6.99 (8/9x1H, s), 7.07 (1/9x1H, s), 7.36 (1/9x1H, d, J=3.5Hz), 7.73 (8/9x1H, d, J=3.5Hz), 8.08 (8/9x1H, s), 8.37 (1/9x1H, s).

MS (EI, CHCl₃, 110℃) : 195 (M⁺).

【0151】実施例34

5-(1-メチルウレイド)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

前述の実施例33のc) で合成した5-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール137mg (0.82mmol) と氷0.3mgに氷冷した水1mlを加え、これに5N塩酸0.5mlを加えて80℃で5分攪拌する。これにシアン酸ナトリウム160mgを加えて同温度で2時間攪拌した。室温まで冷却した後反応液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、塩化メチレンで4回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去して5-(1-メチルウレイド)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール150mg (87%) を無色結晶として得た。

【0152】NMR (DMSO-d₆) δ : 2.74 (3H, s), 4.60 (2H, s), 6.04 (2H, br), 6.95 (1H, s), 7.21 (1H,

50

38

d, J=4.1Hz), 7.81 (1H, d, J=4.1Hz).

MS (EI, MeOH, 200℃) : 210 (M⁺).

【0153】実施例35

5-メトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール
a) 2-(メトキシアセチルアミノ)メチルチアゾール
アミノメチルチアゾール342mg (3.0mmol) とトリエチルアミン0.50ml (3.6mmol) の塩化メチレン5ml 溶液に、氷冷下メトキシアセチルクロリド390mg (3.6mmol) の塩化メチレン2ml 溶液を滴下する。同温度にて15分間攪拌後、水2mlを加えて5分間攪拌した。有機層を分離し、水層は塩化メチレンで2回抽出した。有機層を合わせて少量の50%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。表題の化合物570mgが得られる。

【0154】NMR (CDCl₃) δ : 3.43 (3H, s), 3.97 (2H, s), 4.81 (2H, d, J=6.0Hz), 7.29 (1H, d, J=3.3Hz), 7.35 (1H, br), 7.72 (1H, d, J=3.3Hz).

【0155】b) 5-メトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

上記a) で得た2-(メトキシアセチルアミノ)メチルチアゾール570mg (3.1mmol) にオキシ塩化リン5mlを加え4時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。残渣に水2ml塩化メチレン5mlを加えて溶解し、これに炭酸カリウム2gを少量ずつ加える。5分間攪拌後、有機層を分離する。水層は塩化メチレンで2回抽出し、合わせた有機層を無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(酢酸エチルで溶出)。目的物を含む画分を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20のカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1)によりさらに精製して表題の化合物110mg (21%) が得られる。

【0156】NMR (CDCl₃) δ : 3.35 (3H, s), 4.73 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=4.2Hz), 7.02 (1H, s), 7.50 (1H, d, J=4.2Hz).

MS (EI, CHCl₃, 120℃) : 168 (M⁺).

【0157】実施例36

5-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

イミダゾ[5,1-b]チアゾール-5-イル酢酸メチル1.10g (5.62mmol) のEtOH 15ml 溶液に、氷冷下、リチウムボロヒドリド61mg (2.8mmol) を加え室温にて30分間攪拌した。ここにリチウムボロヒドリド130mg (5.6mmol) を

加え室温にて3時間攪拌後、冷蔵庫に終夜放置した。反応液にメタノール20m1と濃塩酸2m1を氷冷下に加えて攪拌後、減圧下に濃縮した。ここにメタノール30m1を加えて減圧下濃縮乾固した。得られた固体物を酢酸エチルに溶解し、減圧下に約半分まで濃縮して析出する結晶640mgを濾取した。

【0158】NMR (CDCl₃) δ: 3.07 (2H, t, J=5.4Hz), 3.60 (1H, br), 4.08 (2H, t, J=5.4Hz), 6.80 (1H, d, J=4.3Hz), 6.97 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=4.3Hz).

MS (EI, MeOH, 100°C) : 168 (M⁺).

【0159】実施例37

5-(2-ホルミルアミノエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) 5-(2-フタルイミドエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

上記の実施例36により得られた5-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール550mg (3.27mmol)の無水テトラヒドロフラン15m1溶液に、室温にてトリフェニルホスフィン1.03g (3.93mmol)とフタルイミド578mg (3.93mmol)を加え5分間攪拌後、ジエチルアゾカルボキシレート0.59m1 (3.93mmol)の無水テトラヒドロフラン5m1溶液を加え冷蔵庫に終夜放置した。析出する結晶を濾取し、少量の酢酸エチルで洗浄後減圧下乾燥し、5-(2-フタルイミドエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール710mg (73%)が無色結晶として得られる。

【0160】NMR (CDCl₃) δ: 5.14 (2H, s), 6.83 (1H, d, J=4.3Hz), 7.04 (1H, s), 7.70-7.73 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=4.3Hz), 7.84-7.87 (2H, m).

【0161】b) 5-(2-ホルミルアミノエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

上記a)で得られた5-(2-フタルイミドエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール710mg (2.39mmol)のメタノール10m1溶液に無水ヒドラジン0.11m1 (3.58mmol)を加え1時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去し、濾液を減圧下濃縮して未精製の5-(2-アミノエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾールを得る。この5-(2-アミノエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾールをギ酸エチル20m1に溶解し、室温で1時間、50°Cで1時間攪拌した。反応液を氷冷下トリエチルアミン0.78m1を加え50°Cで3時間攪拌後、さらにトリエチルアミン0.36m1を加え70°Cで4時間攪拌した。反応液は減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (メタノール:クロロホルム=

1:9で溶出)。5-(2-ホルミルアミノエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール423mg (90%)が得られる。

【0162】NMR (CDCl₃) δ: 3.10 (2H, t, J=6.4Hz), 3.80 (2H, dt, J=6.2, 6.0Hz), 6.75 (1H, br), 6.84 (1H, d, J=4.2Hz), 6.99 (1H, s), 7.30 (1H, d, J=4.2Hz), 8.17 (1H, s).

MS (EI, MeOH, 100°C) : 100195 (M⁺).

【0163】実施例38

7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) 7-エトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-(N-ホルミルアミノ)-2-(2-チアゾリル)酢酸エチルエステル (M. Hatanaka and

T. Ishimaru, Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 46, 1973年, 3600~3601ページに記載の方法により合成した2-アミノ-2-(2-チアゾリル)酢酸エチルエステルを常法によりホルミル化して得られる) 270mg (1.26mmol)のオキシ塩化リン溶液25m1を100°C (油浴温度)で1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後オキシ塩化リンを減圧下濃縮留去し、得られた残渣に少量の水と50%炭酸カリウム水溶液15m1を加えて攪拌した後、塩化メチレンにて3回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (ヘキサン:酢酸エチル=1:4で溶出)。7-エトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール140mg (57%)が得られる。

【0164】NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (3H, t, J=7.0Hz), 4.42 (2H, q, J=7.0Hz), 7.05 (1H, d, J=4.1Hz), 7.53 (1H, d, J=4.1Hz), 8.01 (1H, s).

MS (EI, CHCl₃, 170°C) : 196 (M⁺).

【0165】b) 7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

上記a)で得られた7-エトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール95mg (0.49mmol)のテトラヒドロフラン (THF) 10m1溶液に水素化ホウ素リチウム300mgを加えて80°C (油浴温度)で1時間攪拌した。反応液を冷却後、氷冷下にメタノール15m1を少量ずつ加え30分間室温にて攪拌した。この溶液に氷冷下濃塩酸を少量ずつ加え、1時間室温にて攪拌した。減圧下濃縮して得られた残渣を50%炭酸カリウム水溶液を加えて溶解し、塩化メチレンで4

41

回抽出した。有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する（メタノール：酢酸エチル=3:17で溶出）。7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール30mg(40%)を得る。

【0166】NMR(CDC1₃) δ: 4.75(2H, s), 6.81(1H, d, J=4.4Hz), 7.36(1H, d, J=4.4Hz), 7.94(1H, s). MS(EI, CHCl₃, 150°C): 154(M⁺).

【0167】実施例39

3-(カルバモイルオキシメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例55参照)0.5g(3.24mmol)のピリジン5mL溶液に、氷冷下クロロ炭酸フェニル0.54mL(4.22mmol)を加え、同温で40分間攪拌後、室温で2.5時間攪拌した。この溶液に氷冷下で、アンモニアで飽和させたメタノール溶液20mLを加え、同温で30分間攪拌後、室温で41時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をセファデックスLH20のカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=1:1)を用い精製し、表題の化合物0.4g(62.6%)が淡黄色結晶として得られる。

【0168】NMR(DMSO-d₆) δ: 5.18(2H, s), 6.55-6.95(2H, br), 7.08(1H, s), 7.28(1H, s), 8.17(1H, s)

MS(EI, DMSO, 110°C): 197(M⁺)

【0169】実施例40

5-(メチルチオ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(アミノメチル)チアゾール0.5g(4.38mmol)とトリエチルアミン1.22mL(8.76mmol)をクロロホルム13mLに溶かし、氷冷下でチオホスゲン0.35mL(4.60mmol)のクロロホルム10mL溶液を滴下する。同温で1.5時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=3:1)を用い精製し、5,6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.37g(53.8%)が赤色結晶として得られる。これをN,N-ジメチルホルムアミド(DMF)4mLに溶かし、この溶液に氷冷下でヨウ化メチル0.081mLを加え、同温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:クロロホルム=1:1)を用い精製し、表題の化合物0.616g(27.5%)が赤色油状物として得られる。

【0170】NMR(CDC1₃) δ: 2.52(3

50

42

H, s), 6.86(1H, d, J=4.2Hz), 7.15(1H, s), 7.43(1H, d, J=4.2Hz)

【0171】実施例41

3-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]

チアゾール

a) 3-(フタリミド)メチルイミダゾ[5, 1-b]

チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1g(6.48mmol)、フタリミド1.91g(13mmol)とトリフェニルホスフィン3.39g(13mmol)の無水テトラヒドロフラン30mLの溶液に、室温でジエチルアゾカルボキシレート2.26g(13mmol)を加え室温で1時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、トルエン:酢酸エチル=5:1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物1.41g(77%)を得る。

【0172】NMR(CDC1₃): δ 1.65(2H, s), 6.70(1H, s), 7.12(1H, s), 7.7~7.9(4H, m), 8.12(1H, s)

【0173】b) 3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(フタリミド)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.72gをエタノール15mLに溶解し、無水ヒドラジン0.1mLを加え1時間加熱還流する。反応液を冷却後、生じた結晶を濾去する。濾液を減圧濃縮後、水を加えエーテルで2回洗浄後減圧濃縮して表題の化合物0.338g(87%)を得る。

【0174】NMR(CDC1₃): δ 4.47(2H, s), 6.75(1H, s), 7.11(1H, s), 8.27(1H, s)

【0175】c) 3-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.33gをジクロロメタン10mLに溶解し攪拌しながら、辛酸0.5mLと無水酢酸0.5mLをあらかじめ混合し50°Cで10分間反応させた溶液を加えさらに室温で1時間攪拌する。反応液に飽和重曹水20mLを加え有機層を分離し、水層よりジクロロメタン(10mL, 2回)でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物0.338g(87%)を得る。

【0176】NMR(CDC1₃): δ 1.75(2H, s), 6.66(1H, s), 7.10(1H, s), 8.15(1H, s)

【0177】実施例42

3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

43

0. 33 g をジクロルメタン 10 m l に溶解し、トリエチルアミン 1 m l とジ-tert-ブチルジカーボネート 200 mg を加え濃アンモニア水 5 m l を加え、さらに室温で 30 分間攪拌し有機層を分離し、水層よりジクロルメタン (10 m l, 2 回) でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0. 49 g (91%) を得る。

【0178】 NMR (CDCl₃) : δ 1. 46 (9 H, s), 1. 88 (2 H, s), 6. 58 (1 H, s), 7. 11 (1 H, s), 8. 17 (1 H, s)

【0179】 実施例 4-3

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルバルデヒド

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例 5-5 参照) 0. 211 g をジクロルメタン 20 m l に懸濁させ、二酸化マンガン 1. 1 g を加え室温で 16 時間攪拌する。反応液を濾過後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0. 146 g (71%) を得る。

【0180】 NMR (CDCl₃) : δ 7. 11 (1 H, s), 7. 42 (1 H, s), 8. 16 (1 H, s), 8. 66 (1 H, s)

【0181】 実施例 4-4

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルバルデヒドオキシム

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルバルデヒド (実施例 4-3 参照) 0. 12 g をエタノール 3 m l に溶解し、トリエチルアミン 1 m l と塩酸ヒドロキシルアミン 0. 06 g を加え 60°C で 1 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮後、クロロホルム:メタノール = 20:1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物 0. 72 g (56%) を得る。

【0182】 NMR (CDCl₃) : δ 7. 11 (1 H, s), 7. 42 (1 H, s), 8. 16 (1 H, s), 8. 66 (1 H, s)

【0183】 実施例 4-5

3-アセトキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例 5-5 参照) 0. 15 g をジクロルメタン 4 m l に溶解し攪拌し無水酢酸 0. 1 m l を加え室温で 3 時間攪拌する。反応液に飽和重曹水 5 m l を加え有機層を分離し、水層よりジクロルメタン (5 m l, 2 回) でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0. 181 g (95%) を得る。

【0184】 NMR (CDCl₃) : δ 2. 13 (3 H, s), 5. 23 (2 H, s), 6. 87 (1 H, s), 7. 13 (1 H, s), 8. 03 (1 H, s)

【0185】 実施例 4-6

3-フルオロメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

44

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 0. 52 g のエタノール 10 m l の溶液に水素化ホウ素リチウム 200 mg を加え室温で 30 分攪拌する。反応液にアセトン 2 m l を加え、さらに 30 分攪拌後減圧濃縮する。残渣にジクロルメタン 15 m l と飽和食塩水 15 m l を加え 10 分間攪拌後、有機層を分離し、水層よりジクロルメタン (5 m l, 2 回) でさらに抽出し有機層に合わせ無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0. 357 g (81%) を得る。

【0186】 NMR (CDCl₃) : δ 1. 46 (9 H, s), 4. 57 (1 H, s), 4. 59 (1 H, s), 4. 71 (2 H, s), 5. 50 (1 H, s), 7. 12 (1 H, s)

【0187】 b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-4-フルオロメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール 1. 0 g のジクロルメタン 20 m l の溶液にジエチルアミノスルファートリフルオライド 0. 6 m l を氷冷下加え室温で 30 分攪拌する。反応液に飽和重曹水 20 m l を加え 10 分間攪拌後、有機層を分離し、水層よりジクロルメタン (10 m l, 2 回) でさらに抽出し有機層に合わせる。無水硫酸マグネシウムで脱水、減圧濃縮後、クロロホルム:メタノール = 50:1 のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物 0. 535 g (47%) を得る。

【0188】 NMR (CDCl₃) : δ 1. 47 (9 H, s), 4. 60 (1 H, s), 4. 62 (1 H, s), 5. 43 (2 H, d, J = 47 Hz), 7. 32 (1 H, s)

【0189】 c) 3-フルオロメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) メチル-4-フルオロメチルチアゾール 0. 66 g にトリフルオロ酢酸 2 m l を加え、室温下 30 分攪拌する。反応液を減圧濃縮後、飽和重曹水を加え pH を約 8 とする。ジクロルメタン 20 m l を加え攪拌しながら、ギ酸 0. 33 m l と無水酢酸 0. 33 m l をあらかじめ混合し 50°C で 10 分間反応させた溶液を加えさらに室温で 1 時間攪拌する。有機層を分離し、水層よりジクロルメタン (10 m l, 2 回) でさらに抽出し有機層に合わせ、無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固して未精製の 3-フルオロメチル-2-(ホルミルアミノ) メチルチアゾール 0. 27 g を得る。これをジクロルメタン 6 m l に溶解し、-20°C でオキシ塩化リン 4. 2 m l を加え、室温で 30 分攪拌する。反応液を減圧濃縮後、オキシ塩化リン 4. 2 m l を加え 100°C で 30 分攪拌す

る。反応液を室温まで冷却後、減圧濃縮乾固し残渣を水10m1に溶解し、ジクロルメタン5m1で洗浄する。これに飽和重曹水を加えpHを約8としジクロルメタン(10m1, 2回)でさらに抽出し有機層を合わせる。無水硫酸マグネシウムで脱水後、減圧濃縮乾固し表題の化合物0.241g(5.8%)を得る。

【0190】NMR(CDC1₃) : δ 5.46(2H, d, J=48Hz), 6.92(1H, d, J=6Hz), 7.15(1H, s), 8.07(1H, s)

【0191】実施例47

3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルバルデヒド

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール0.651gより実施例43と同様に処理して表題の化合物0.505g(7.8%)を得る。

【0192】NMR(CDC1₃) : δ 1.46(9H, s), 4.57(1H, s), 4.59(1H, s), 8.70(1H, s)

【0193】b) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ジフルオロメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルバルデヒド0.533gより実施例46(b)と同様に処理して表題の化合物0.535g(4.7%)を得る。

【0194】NMR(CDC1₃) : δ 1.47(9H, s), 4.62(2H, d, J=6Hz), 6.72(2H, t, J=5.6Hz), 7.57(1H, s)

【0195】c) 3-(ジフルオロメチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-(ジフルオロメチル)チアゾール1.6gより実施例46(c)と同様に処理して表題の化合物0.873g(8.3%)を得る。

【0196】NMR(CDC1₃) : δ 6.75(1H, t, J=5.3Hz), 7.16(1H, s), 7.17(1H, s), 8.11(1H, s)

【0197】実施例48

3-メトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール
a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシメチルチアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール0.412gをアセトニトリル8m1に溶解し、酸化銀0.98gとヨウ化メチル0.5m1を加え、室温で6時間攪拌する。反応液を濾過後減圧濃縮乾固して表題の化合物0.385g(8.9%)を得る。

【0198】NMR(CDC1₃) : δ 3.35(3H, s), 5.00(1H, br)

H, s), 4.56(2H, s), 4.72(2H, s), 7.15(1H, s)

【0199】b) 3-メトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メトキシメチルチアゾール0.385gより実施例46(c)と同様に処理して表題の化合物0.211g(8.1%)を得る。

【0200】NMR(CDC1₃) : δ 3.39(3H, s), 4.57(2H, s), 6.73(1H, s), 7.11(1H, s), 8.06(1H, s)

【0201】実施例49

3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボキシアミド

a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル

(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド5.02gのエタノール75m1溶液に2-クロロアセト酢酸エチル3.92m1と炭酸カルシウム2.75gを加え50℃で6時間攪拌する。反応液を濾過後、濾液を減圧濃縮しトルエン:酢酸エチル=5:1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して表題の化合物5.65g(71%)を得る。

【0202】NMR(CDC1₃) : δ 1.36(3H, t, J=7Hz), 1.47(9H, s), 2.80(3H, s), 4.32(1H, s), 4.55(2H, d, J=7Hz), 7.27(1H, s)

【0203】b) 3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル5.6gより実施例10(c)と同様に処理して表題の化合物2.85g(7.3%)を得る。

【0204】NMR(CDC1₃) : δ 1.39(3H, t, J=7Hz), 2.79(3H, s), 4.57(2H, d, J=7Hz), 7.10(1H, s), 8.01(1H, s)

【0205】c) 3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボキシアミド

3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル0.5gをアンモニア飽和メタノール溶液30m1に溶解し、室温で40時間反応する。反応液を減圧濃縮後水100m1を加え、析出した沈殿を濾取、減圧乾燥して表題の化合物0.342g(7.9%)を得る。

【0206】NMR(DMSO-d₆) : δ 2.82(3H, s), 7.12(1H, s), 8.13(1H, s), 8.21(1H, br), 8.53(1H, br)

【0207】実施例50

3-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

(a) 2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-(エトキシカルボニルメチル)チアゾール

(tert-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド2gをN, N-ジメチルホルムアミド30m1に溶解し、4-クロロアセト酢酸エチルエステル1. 903g、炭酸カルシウム526mg、および臭化ナトリウム1. 190gを加え、室温にて3時間、40℃にて1時間攪拌する。不溶物を濾過した後、濾液を酢酸エチル300m1と20%食塩水200m1の混液に投入し、攪拌後分液する。有機層を20%食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下に溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル150g、トルエン:酢酸エチル=3:1で溶出)で精製し、表題の化合物を3. 053g(97%)得る。

【0208】NMR(CDC1₃) δ: 1. 27(3H, t, J=7Hz), 1. 47(9H, s), 3. 79(2H, s), 4. 19(1H, q, J=7Hz), 4. 58(1H, s), 4. 60(1H, s), 5. 53(1H, br-s), 7. 12(1H, s)

MS(EI, CHCl₃, 110℃): 300(M⁺)

【0209】(b) 3-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)-4-(エトキシカルボニルメチル)チアゾール1. 00gを用いて、実施例10(b)と同様の反応、精製を行ない表題の化合物を574mg(81%)得る。

【0210】NMR(CDC1₃) δ: 1. 29(1H, t, J=7Hz), 3. 78(2H, s), 4. 22(2H, q, J=7Hz), 6. 74(1H, s), 7. 11(1H, s), 7. 96(1H, s)

MS(EI, CHCl₃, 110℃): 210(M⁺)

【0211】実施例51

3-(カルバモイルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例50参照)574mgを用いて実施例11と同様の反応、精製を行ない、表題の化合物を352mg(71%)得る。

【0212】NMR(DMSO-d₆) δ: 3. 69(2H, s), 6. 94(1H, s), 7. 01(1H, s), 7. 19(1H, br-s), 7. 70(1H, br-s), 8. 08(1H, s)

MS(EI, DMSO, 310℃): 181(M⁺)

【0213】実施例52

3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(エトキシカルボニルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例50参照)900mgをメタノ

ール20m1に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム810mgを加え、室温にて2. 5時間攪拌する。濃塩酸2m1を加え、室温で15分攪拌した後、減圧下に溶媒を留去する。残渣に水20m1を加え、炭酸水素ナトリウムでpHを7. 5に調製した後、減圧下で水を留去する。残渣にジクロロメタン50m1を加え、次いで、無水硫酸マグネシウムを加える。不溶物を濾過後、減圧下に溶媒を留去し、残った固体を酢酸エチル10m1とエーテル50m1の混液で洗浄して、表題の化合物を476mg(66%)得る。

【0214】NMR(CDC1₃) δ: 1. 95(1H, br-s), 3. 01(3H, t, J=6Hz), 4. 02(1H, t, J=6Hz), 6. 57(1H, s), 7. 04(1H, s), 7. 90(1H, s)

MS(EI, CHCl₃, 100℃): 168(M⁺)

【0215】実施例53

5-アセトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例9参照)0. 231g(1. 50mmol)のジクロロメタン8m1溶液に、氷冷下無水酢酸0. 156m1(1. 65mmol)を加え、室温で20時間攪拌する。反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する(クロロホルム:メタノール=30:1で溶出)。表題の化合物0. 237g(81%)が得られる。

【0216】NMR(CDC1₃) δ: 2. 09(3H, s), 5. 37(2H, s), 6. 86(1H, d, J=4. 2Hz), 7. 10(1H, s), 7. 61(1H, d, J=4. 2Hz)

【0217】実施例54

5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド

5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド(実施例21参照)0. 296mgにトリフルオロ酢酸8m1を加え室温で30分間攪拌する。減圧下濃縮乾固し、残渣に塩化メチレン50m1とテトラヒドロフラン50m1およびトリエチルアミン1m1を加えよく攪拌する。これに、あらかじめ50℃10分間加熱し室温にしたギ酸2m1と無水酢酸1m1の混合液を加え14時間攪拌する。生じた結晶を濾取し減圧下乾燥すると、表題化合物0. 214gが得られる。

【0218】NMR(DMSO-d₆) δ: 4. 63(0. 85H, d, J=5. 5Hz), 4. 68(0. 15H, d, J=6. 3Hz), 7. 06(0. 85H, s), 7. 07(0. 15H, s), 7. 6-7. 9(1H, br), 7. 74(0. 85H, s), 7.

49

7.5 (0. 15 H, s), 8. 00 (0. 15 H, s), 8. 03 (0. 85 H, s), 8. 1-8. 4 (2H, br)

【0219】実施例55

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボン酸エチル (実施例10参照) 0. 80 g のメタノール 16 mL 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 400 mg を加え室温で30分間攪拌する。反応液にアセトン 3 mL を滴下し 30分間攪拌後、減圧下濃縮乾固する。残渣に塩化メチレン 20 mL と飽和食塩水 20 mL を加え 10分間攪拌後、有機層を分離し水層は塩化メチレン (20 mL, 2回) で抽出し有機層に合せる。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。表題の化合物 0. 615 g が淡褐色結晶として得られる。

【0220】NMR (CDCl₃) δ: 4. 97 (2H, s), 6. 71 (1H, s), 7. 04 (1H, s), 8. 06 (1H, s)

【0221】実施例56

3-シアノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール
イミダゾ [5, 1-b] チアゾール-3-カルボキシアミド 0. 334 g (実施例11参照) より実施例28と同様に処理し、表題の化合物 0. 149 g (50%) を得る。

【0222】NMR (CDCl₃) δ: 7. 26 (1H, s), 7. 70 (1H, s), 8. 18 (1H, s)

【0223】実施例57

7-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 7-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール
7-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例38参照) 0. 344 g (2. 23 mmol)、フタルイミド 0. 660 g (4. 46 mmol) とトリフェニルホスフィン 0. 900 g (4. 46 mmol) の無水テトラヒドロフラン 20 mL 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアソジカルボキシレート 0. 700 mL (4. 46 mmol) を加える。室温で30分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (クロロホルム: 酢酸エチル = 1:1 ~ 酢酸エチルのみで溶出)。7-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 379 g (60%) が得られる。

【0224】NMR (CDCl₃) δ: 4. 98 (2H, s), 6. 80 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 34 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 64-7. 84 (4H, m), 7. 91 (1H, s)

50

50

【0225】b) 7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

7-(フタルイミド)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 379 g (1. 34 mmol) をエタノール 15 mL に懸濁し、無水ヒドラジン 0. 063 mL (2. 0 mmol) を加え、1時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じた結晶を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、少量のジクロルメタンを加え、不溶部を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、未精製の7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾールを得る。

【0226】c) 7-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

上記b) で得られる未精製の7-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール全量のジクロルメタン 5 mL 溶液を氷冷し、蟻酸 0. 5 mL と無水酢酸 0. 5 mL をあらかじめ混合し 50°C で 10 分間反応させた混合物を加え、氷冷下 30 分間攪拌する。反応液に水 10 mL とジクロルメタン 20 mL、50%炭酸カリウム水溶液 5 mL を加え、有機層を分離し、水層よりさらにジクロルメタン 20 mL で 3 回抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製する (クロロホルム: メタノール = 15:1 で溶出)。表題の化合物 0. 088 g (36%) が得られる。

【0227】NMR (CDCl₃) δ: 4. 53 (2H, d, J = 5. 8 Hz), 6. 84 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 6. 86 (1H, br), 7. 38 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 93 (1H, s), 8. 26 (1H, s)

【0228】実施例58

5-(S)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリル)アミノ]メチルチアゾール

N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリン 2. 052 g と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 2. 27 g に塩化メチレン 50 mL を加え、これに氷冷下攪拌しながらジクロロヘキシルカルボジイミド 1. 49 g を加える。氷冷下 1 時間攪拌後、アミノメチルチアゾール 1. 142 g の塩化メチレン 3 mL 溶液を加え、さらに 14 時間攪拌する。生じた結晶を濾去し、濾液を 5%炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチルで溶出) し 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリル)アミノ]メチルチアゾール 2. 309 g (77%) を得る。

【0229】NMR (CDCl₃) δ: 1. 46 (9H, s), 3. 61~3. 67 (1H, m), 3. 98~4. 18 (2H, m), 4. 18~4. 30 (1H, br), 4. 78 (1H, dd, J = 16. 8 Hz,

51

6. 4 Hz), 4. 83 (1H, dd, J = 16. 8 Hz, 6. 4 Hz), 5. 56~5. 70 (1H, br), 7. 29 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 7. 30~7. 44 (1H, br), 7. 68 (1H, d, J = 3. 3 Hz)

【0230】 b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 2. 00 g にトリフルオロ酢酸 20 ml を加え 30 分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた (D-セリル) アミノメチルチアゾールのトリフルオロ酢酸塩に塩化メチレン 50 ml を加え、これに攪拌しながらトリエチルアミン 3. 36 g、トリフルオロ酢酸エチル 4. 72 g を加える。室温下 3 時間攪拌後、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチルで溶出) し 2-[(N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 1. 965 g (quant.) を得る。

【0231】 NMR (CDCl₃) δ: 1. 5~1. 7 (1H, br), 3. 69 (1H, dd, J = 11. 5 Hz, 6. 9 Hz), 4. 17 (1H, dd, J = 1. 5 Hz, 3. 4 Hz), 4. 57 (1H, td, J = 6. 9 Hz, 3. 4 Hz), 4. 76 (1H, dd, J = 16. 8 Hz, 5. 6 Hz), 4. 96 (1H, dd, J = 16. 8 Hz, 6. 9 Hz), 7. 00~7. 07 (1H, br), 7. 31 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 7. 68 (1H, J = 3. 3 Hz), 7. 60~7. 68 (1H, br)

【0232】 c) 2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール
2-[(N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 1. 965 g のビリジン 20 ml 溶液に無水酢酸 2 ml を加え室温下 14 時間攪拌する。減圧下濃縮乾固後、塩化メチレン 50 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml で洗浄する。水層を塩化メチレン 30 ml で再抽出し有機層にあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 2. 07 g (9.2%) が得られる。

【0233】 NMR (CDCl₃) δ: 2. 05 (3H, s), 4. 36~4. 41 (1H, m), 4. 77~4. 85 (2H, m), 7. 33 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 7. 42~7. 52 (1H, br), 7. 6~7. 7 (1H, br), 7. 72 (1H, d, J = 3. 3 Hz)

MS (E I, CHCl₃, 160°C) : 339 (M⁺)

【0234】 d) 5-[(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ

50

52

[5, 1-b] チアゾール

2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-D-セリル) アミノ] メチルチアゾール 0. 506 g にオキシ塩化リン 10 ml を加え、5 時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。これに塩化メチレン 50 ml を加えよく攪拌後、冰冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 30 ml を加えさらに 30 分間攪拌する。不溶物を濾去後、有機層を分離し、水層は塩化メチレン 30 ml で再抽出し有機層にあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製 (酢酸エチル:ヘキサン = 2:1 で溶出) し 5-[(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 319 g (67%) を得る。

【0235】 NMR (CDCl₃) δ: 2. 08 (3H, s), 4. 53 (1H, dd, J = 11. 6 Hz, 5. 3 Hz), 4. 57 (1H, dd, J = 11. 6 Hz, 7. 8 Hz), 5. 67 (1H, td, J = 7. 8 Hz, 5. 3 Hz), 6. 92 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 05 (1H, s), 7. 56 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 64~7. 74 (1H, br)

【0236】 e) 5-[(S)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

5-[(S)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ) エチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 310 g のメタノール 10 ml 溶液に水酸化ナトリウム 0. 160 g の水溶液 5 ml を加え室温下 14 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、5-[(S)-1-アミノ-2-ヒドロキシエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾールを含む固体を得る。これに塩化メチレン 50 ml を加えよく攪拌する。この懸濁液に、冰冷下あらかじめ無水酢酸 0. 5 g とギ酸 2. 0 g を混合し 10 分間 50°C に加熱後室温にしたものを加える。室温で 30 分間攪拌後、冰冷にし、水 4 ml と炭酸カリウム 4 g を加え室温下 30 分間攪拌する。これにメタノール 4 ml を加えさらに 1 時間攪拌する。有機層をデカントにより分離し、結晶を含む水層は塩化メチレン 30 ml、3 回で洗い有機層に合わせる。無水炭酸カリウムで乾燥後濃縮乾固し、5-[(S)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 0. 200 g (quant.) を得る。

【0237】 NMR (DMSO-d₆) δ: 3. 88 (2H, t, J = 5. 8 Hz), 5. 01 (1H, t, J = 5. 8 Hz), 5. 27 (1H, dt, J = 8. 4 Hz, 5. 8 Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 22 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 8. 08 (1H, s), 8. 61 (1H, d, J = 8. 4 Hz)

MS (E I, DMSO, 200°C) : 211 (M⁺)

【0238】実施例59

5-[(R)-1-ウレイドエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-[(R)-1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例18参照)0.234gに2N水酸化ナトリウム水溶液3m1を加え、室温で16時間攪拌する。反応液を5N塩酸でpH5に調整後、70°Cに加熱しシアン酸ナトリウム0.160gを加え、70°Cで1時間、室温で更に16時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣に塩化メチレン50m1、メタノール50m1を加えよく攪拌後、不溶物を濾去する。濾液を減圧下濃縮し、残渣をセファデックスLH20で精製(溶出液；クロロホルム：メタノール=1:1)すると表題化合物0.221g(87%)が得られる。

【0239】NMR (DMSO-d-6) δ: 1.45 (3H, d, J=6.9Hz), 5.13 (1H, d q, J=8.7Hz, 6.9Hz), 5.52 (2H, br), 6.45 (1H, d, J=8.7Hz), 6.92 (1H, s), 7.20 (1H, d, J=4.2Hz), 7.80 (1H, d, J=4.2Hz)

【0240】実施例60

5-[(R)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール

N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリン2.052g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.27g、ジシクロヘキシカルボジイミド1.49g及びアミノメチルチアゾール1.142gより実施例58a)と同様にして2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール2.399g(80%)を得る。

【0241】NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 3.61~3.67 (1H, m), 4.05~4.30 (3H, m), 4.78 (1H, dd, J=16.8Hz, 6.4Hz), 4.83 (1H, dd, J=16.8Hz, 6.4Hz), 5.54~5.69 (1H, br), 7.29 (1H, d, J=3.3Hz), 7.29~7.42 (1H, br), 7.67 (1H, d, J=3.3Hz)

【0242】b) 2-[(N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール

2-[(N-tert-ブトキシカルボニル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.540g、トリフルオロ酢酸15m1を加え30分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮乾固する。得られた(L-セリル)アミノメチルチアゾールのトリフルオロ酢酸塩に塩化メチレン50m1を加え、これに攪拌しながらトリエチルアミン2.7

3g、トリフルオロ酢酸エチル3.84gを加える。室温下3時間攪拌後、減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチルで溶出)し2-[(N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.519g(quant.)を得る。

【0243】NMR (CDCl₃) δ: 1.5~1.75 (1H, br), 3.69 (1H, dd, J=11.5Hz, 6.7Hz), 4.18 (1H, dd, J=11.5Hz, 3.5Hz), 4.58 (1H, td, J=11.5Hz, 3.5Hz), 4.75 (1H, dd, J=16.7Hz, 5.5Hz), 4.96 (1H, dd, J=16.7Hz, 6.9Hz), 7.01~7.07 (1H, br), 7.31 (1H, d, J=3.3Hz), 7.60~7.70 (1H, br), 7.68 (1H, d, J=3.3Hz)

【0244】c) 2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール

2-[(N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.518gのピリジン18m1溶液に無水酢酸1.8m1を加え室温下14時間攪拌する。減圧下濃縮乾固後、塩化メチレン40m1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液25m1で洗浄する。水層を塩化メチレン30m1で再抽出し有機層にあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.733g(quant.)が得られる。

【0245】NMR (CDCl₃) δ: 2.06 (3H, s), 4.36~4.40 (2H, m), 4.75~4.85 (3H, m), 7.17~7.26 (1H, br), 7.34 (1H, d, J=3.3Hz), 7.73 (1H, d, J=3.3Hz)

【0246】d) 5-[(R)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-[(O-アセチル-N-トリフルオロアセチル-L-セリル)アミノ]メチルチアゾール1.733gにオキシ塩化リン20m1を加え、5時間加熱還流する。室温まで冷却後、減圧下濃縮乾固する。これに塩化メチレン100m1を加えよく攪拌後、氷冷下飽和炭酸水素ナトリウム水溶液60m1を加えさらに30分間攪拌する。不溶物を濾去後、有機層を分離し、水層は塩化メチレン50m1で再抽出し有機層にあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮しシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製(酢酸エチル:ヘキサン=2:1で溶出)し5-[(R)-2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール1.064g(65%)を得る。

55

【0247】 NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3H, s), 4.53 (1H, dd, J=11.6Hz, 5.3Hz), 4.57 (1H, dd, J=11.6Hz, 7.8Hz), 5.67 (1H, td, J=7.8Hz, 5.3Hz), 6.92 (1H, d, J=4.3Hz), 7.05 (1H, s), 7.57 (1H, d, J=4.3Hz), 7.68~7.78 (1H, br) 【0248】 e) 5-((R)-1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) - 2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.747gのメタノール10m1溶液に水酸化ナトリウム0.233gの水溶液5m1を加え室温下14時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮乾固し、5-[(R) - 1-アミノ-2-ヒドロキシエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾールを含む固体を得る。これに塩化メチレン50m1を加えよく攪拌する。この懸濁液に、氷冷下あらかじめ無水酢酸1.2gと辛酸2.7gを混合し10分間50℃に加熱後室温にしたものを加える。室温で30分間攪拌後、氷冷にし、水5m1と炭酸カリウム5gを加え室温下30分間攪拌する。これにメタノール20m1を加えさらに1時間攪拌する。有機層をデカントにより分離し、結晶を含む水層は塩化メチレン20m1、5回で洗い有機層に合わせる。無水炭酸カリウムで乾燥後濃縮乾固し、残渣をセファデクックスH2Oで精製する(溶離液；クロロホルム：メタノール=1:1)。5-((R) - 1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0.440g (quant.)を得る。

[0 2 4 9] NMR (CDCl₃) δ : 3. 9 0 (1 H, dd, J = 11. 6 Hz, 3. 6 Hz), 4. 4 2 (1 H, dd, J = 11. 6 Hz, 2. 0 Hz), 5. 4 5 (1 H, ddd, J = 9. 0 Hz, 3. 6 Hz, 2. 0 Hz), 6. 8 ~ 6. 9 (1 H, br), 6. 8 3 (1 H, d, J = 4. 3 Hz), 6. 9 7 (1 H, s), 7. 7 6 (1 H, d, J = 4. 3 Hz), 8. 2 6 (1 H, s)

MS (E I, DMSO, 200°C) : 211 (M⁺)

【0250】実施例61
5-((S)-2-オキサゾリノン-4-イル)イミダ
ゾン【1-b】チアゾール

5-[(S) - 2-アセトキシ-1-(トリフルオロアセチルアミノ)エチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例58e参照)0.358gのメタノール10m1溶液に、室温下水酸化ナトリウム0.20gの水溶液5m1を加え、14時間攪拌する。減圧下濃縮乾固し、残渣に塩化メチレン30m1を加えよく攪拌し懸濁させ、氷冷下、炭酸トリクロロメチル0.280g、トリエチルアミン1m1を順次加える。室温で1時間攪拌

10

MS (E I, CDCls, 270°C) : 209 (M⁺)

【0252】実施例62

5 - [(1 S, 2 S) -

ヒドロキシプロピル] イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 5-[(1S, 2S)-2-アセトキシ-1-(ト
リフルオロアセチルアミノ) プロピル] イミダゾ [5,
1-b] チアゾール

20 N-tert-ブロキシカルボニル-D-スレオニン
 3. 0 g, 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2. 59 g、ジシクロヘキシカルボジイミド3. 96 g及び、
 2-アミノメチルチアゾール1. 56 gより、実施例1
 6 a) と同様にして未精製の2-[N-(tert-ブ
 トキシカルボニル-D-スレオニル)アミノ]メチルチ
 アゾールを得る。次に、未精製の2-[N-(tert-
 -ブロキシカルボニル-D-スレオニル)アミノ]メチ
 ルチアゾールを実施例16 b) と同様に処理し、未精製
 の2-[N-トリフルオロアセチル-D-スレオニル]

30 アミノ] メチルチアゾールを得る。次に、未精製の 2-
 [N-トリフルオロアセチル-D-スレオニル] アミノ] メチルチアゾールの塩化メチレン溶液 (20 m1)
 に、トリエチルアミン 2. 77 g と無水酢酸 2. 6 m1
 を 0℃で加え室温で 20 時間攪拌する。反応液に塩化メ
 チレン 100 m1 を加え飽和炭酸水素ナトリウム水溶
 液、飽和食塩水にて洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥
 する。塩化メチレン溶液を減圧下濃縮後、セファデック
 ス LH-20 のカラムクロマトグラフィー (50%メタ
 ノール水) により精製後、減圧下濃縮する。この残渣
 40 を、実施例 16c) と同様に行い、塩化メチレン 250
 m1 にて抽出後無水炭酸カリウムにて乾燥し減圧下濃縮
 する。得られた残渣をセファデックス LH-20 のカラ
 ムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=
 1:1)、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー
 (酢酸エチル: n-ヘキサン=1:3) にて精製し表題
 の化合物 1. 0 g (21%) を淡黄色結晶として得る。

[0 2 5 3] NMR (CDCl₃) δ : 1. 26 (3H, d, J=6 Hz), 2. 07 (3H, s), 5. 41 (1H, t, J=8 Hz), 5. 61 (1H, quin 50 nt, J=7 Hz), 6. 91 (1H, d, J=4 Hz)

z), 7. 06 (1H, s), 7. 52 (1H, d, $J = 4\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, br s).

【0254】 b) 5-[(1S, 2S)-1-(ホルミルアミノ)-2-ヒドロキシプロピル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-[(1S, 2S)-1-(トリフルオロアセチルアミノ)-2-アセトキシプロピル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0. 475gのジオキサン:水=1:1 (12m1)の溶液に水酸化ナトリウム0. 2g加え室温で1. 5時間攪拌させる。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水7m1、塩化メチレン7m1を加えさらに、無水酢酸0. 6m1、ギ酸1. 2m1の混合物を加え、溶液のpHをアルカリ性に保ち3時間攪拌する。塩化メチレン200m1にて抽出し、飽和炭酸カリウム水溶液で洗浄後無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(酢酸エチル:n-ヘキサン=2:1)にて精製し表題の化合物0. 16g (53%)を得る。

【0255】 NMR (CDCl₃) δ : 1. 31 (3H, d, $J = 6\text{ Hz}$), 4. 63 (1H, q, $J = 6\text{ Hz}$), 5. 29 (1H, d, $J = 9\text{ Hz}$), 6. 59 (1H, br d, $J = 9\text{ Hz}$), 6. 82 (1H, d, $J = 4\text{ Hz}$), 6. 97 (1H, s), 7. 73 (1H, d, $J = 4\text{ Hz}$), 8. 34 (1H, s).

【0256】 実施例63

3-メタンスルホニルオキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例55参照)818mg (5. 3mmol)の乾燥ジクロロメタン16m1に溶かした液にジイソプロピルエチルアミン1. 85m1 (10. 6mmol)を加えた後、攪拌下、-5℃でメシリクロリド0. 53m1 (6. 85mmol)を滴下する。そのまま20分攪拌した後、10%炭酸ナトリウム水溶液15m1を加え、塩析をし、ジクロロメタンで抽出 (75m1で3回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、表題の化合物486mg (39%)が燈色オイルとして得られる。

【0257】 NMR (CDCl₃) δ : 2. 76 (3H, s), 4. 80 (2H, s), 7. 03 (1H, s), 7. 12 (1H, s), 8. 16 (1H, s)

【0258】 実施例64

3-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-メタンスルホニルオキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例63参照)486mg (2. 1mmol)を乾燥DMF10m1に溶解した液に、チオ酢酸カリウム720mg (6. 3mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で3日間攪拌する。反応液に水60m1を加え、ジクロロメタンで抽出 (120m1で3

回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:アセトン=2:1)、続けてセファデックスLH20(クロロホルム:メタノール=1:1)で精製することにより、表題の化合物145. 7mg (30%)が乳白色粉末として得られる。

【0259】 NMR (CDCl₃) δ : 2. 40 (3H, s), 4. 26 (2H, s), 6. 73 (1H, s), 7. 11 (1H, s), 7. 90 (1H, s)
MS (EI) : 212 (M⁺)

【0260】 実施例65

5-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール
アミノメチルチアゾール571mg (5. 0mmol)にTHF5m1と5%重曹水10m1を加えた溶液に、攪拌下、塩化クロロアセチル0. 48m1 (6. 0mmol)を無水THF0. 48m1で希釈した液を10分間で滴下する (3-7℃)。同温でそのまま20分間攪拌した後、重曹でアルカリ性とし、塩析後、酢酸エチルで抽出 (30m1で3回)する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール842mg (88%)が燈色オイルとして得られる。

【0261】 NMR (CDCl₃) δ : 4. 13 (2H, s), 4. 82 (2H, d, $J = 5. 8\text{ Hz}$), 7. 33 (1H, d, $J = 3. 3\text{ Hz}$), 7. 4 (1H, br. s), 7. 75 (1H, d, $J = 3. 3\text{ Hz}$)
MS (EI) : 192, 190 (M⁺)

【0262】 b) 2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチルチアゾール

2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール830mg (4. 35mmol)を乾燥DMF10m1に溶解した液に、チオ酢酸カリウム1. 552g (13. 0mmol)を加え、アルゴン雰囲気下、室温で16時間攪拌する。反応液に水20m1を加え、酢酸エチルで抽出 (40m1で3回)する。合わせた有機層を水、飽和食塩水で続けて洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去する。得られたかっ色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=99:1)で精製することにより、2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチルチアゾール902mg (90%)が薄茶色結晶として得られる。

【0263】 NMR (CDCl₃) δ : 2. 42 (3H, s), 3. 62 (2H, s), 4. 75 (2H, d, $J = 5. 9\text{ Hz}$), 7. 06 (1H, br. s), 7. 29 (1H, d, $J = 3. 3\text{ Hz}$), 7. 72 (1H, d, $J = 3. 3\text{ Hz}$)

MS (E I) : 230 (M⁺)【0264】 c) 5-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチルチアゾール 86.7 mg (3.76 mmol) にオキシ塩化リン 8.6 ml を加え、攪拌下、8時間 100°C に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去した残渣に水 20 ml とジクロロメタン 30 ml を加え、氷浴中、攪拌下、炭酸ナトリウムで pH 9 とする。不溶物を濾去後、有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタンで抽出 (30 ml で 3 回) する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた暗赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:3) で精製することにより、表題の化合物 63.5.3 mg (79.5%) が黄色オイルとして得られる。

【0265】 NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 4.48 (2H, s), 6.80 (1H, d, J = 4.2 Hz), 7.00 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 4.2 Hz)

MS (E I) : 212 (M⁺)

【0266】 実施例 6.6

5-メルカブトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール
5-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 21.3 mg (1.0 mmol) をメタノール 0.7 ml に溶かした液に、氷浴中、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液 0.53 ml を加え、そのまま 15 分間攪拌する。反応液に希塩酸を加えて pH 6 とし、食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、表題の化合物 1.61 mg (94%) が橙色オイルとして得られる。

【0267】 NMR (CDCl₃) δ: 1.97 (1H, b r. s), 4.04 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 4.2 Hz), 6.97 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 4.2 Hz)

【0268】 実施例 6.7

3-アセチルチオメチル-5-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボニルアミノ メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル

N-アリルオキシカルボニルグリシン 1.75 g (1.1 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.62 g (1.2 mmol) とを乾燥ジクロロメタン 30 ml に溶かした液に、氷冷下、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド 2.476 g (1.2 mmol) を加え、3-5°C で 1.75 時間攪拌する。反応液に、2-アミノメチルチアゾール-4-カルボン酸エチル (実施例 20 50

参照) 1. 576 g (8.46 mmol) の乾燥ジクロロメタン (20 ml) 溶液を 5 分間で滴下し、そのまま、3-5°C で 0.5 時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を 5% 重曹水で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム (1:1) で乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた暗赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボニルアミノ メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 2.600 g (93.9%) が無色粉末として得られる。

【0269】 NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.96 (2H, d, J = 5.8 Hz), 4.40 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.56 (2H, d, J = 5.6 Hz), 4.77 (2H, d, J = 6.0 Hz), 5.19-5.32 (2H, m), 5.64 (1H, b r. t), 5.81-5.96 (1H, m), 7.43 (1H, b r. t), 8.11 (1H, s)

MS (E I) : 327 (M⁺)【0270】 b) 2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボニルアミノ メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール

2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボニルアミノ メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル 2.572 g (7.86 mmol) を乾燥エタノール 30 ml に溶解した液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 1.189 g (31.4 mmol) を徐々に加えた後、室温で 4.4 時間攪拌する。反応を 2N-塩酸を加えて止め、次に、無水炭酸カリウムで pH 8 に合わせ、塩析後、酢酸エチルで抽出 (100 ml で 3 回) する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 95:5) で精製することにより、2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボニルアミノ メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール 1.430 g (63.8%) が無色粉末として得られる。

【0271】 NMR (CD₃COCD₃) δ: 3.89 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.28 (1H, b r. t), 4.52-4.55 (2H, m), 4.67 (4H, d, J = 5.9 Hz), 5.13-5.33 (2H, m), 5.85-5.97 (1H, m), 6.56 (1H, b r. t), 7.22 (1H, s), 8.03 (1H, b r. s)

MS (E I) : 285 (M⁺)【0272】 c) 2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボニルアミノ メチル-4-アセチルチオメチルチアゾール

2-[アリルオキシカルボニルアミノ]メチルカルボ

ニルアミノ] メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール 713mg (2. 5mmol) とジイソプロピルエチルアミン 0. 57ml (3. 27mmol) とを乾燥DMF 10ml に溶かし、-15℃に冷却し攪拌する。この混合液にアルゴン雰囲気下、メシリクロリド 0. 235ml (3. 0mmol) の乾燥DMF (1ml) 溶液を2分間で滴下した後、同温で30分間攪拌する。さらに、チオ酢酸カリウム 874mg (7. 5mmol) を加え、0℃で3. 5時間、室温で18. 5時間攪拌した後、酢酸エチル 200ml で希釈し、水、5%重曹水、10%クエン酸水、飽和食塩水で続けて洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=98:2)、続けてセファデックスLH20 (クロロホルム:メタノール=1:1) で精製することにより、2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-アセチルチオメチルチアゾール 630mg (73. 3%) が赤燈色粉末として得られる。

【0273】 NMR (CDCl₃) δ: 2. 36 (3H, s), 3. 93 (2H, d, J=5. 9Hz), 4. 19 (2H, s), 4. 59 (2H, d, J=5. 6Hz), 4. 72 (2H, d, J=5. 9Hz), 5. 21-5. 34 (2H, m), 5. 46 (1H, br. t), 5. 85-5. 97 (1H, m), 6. 92 (1H, br. t), 7. 13 (1H, s)

MS (EI) : 343 (M⁺)

【0274】 d) 3-アセチルチオメチル-5-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール [5, 1-b] チアゾール

2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-アセチルチオメチルチアゾール 630mg (1. 83mmol) にオキシ塩化リン 4. 3ml を加え、攪拌下、4時間100℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去した残渣に氷水とジクロロメタン 30ml を加え、攪拌下、炭酸ナトリウムでpH 9とする。不溶物を濾去後、有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタンで抽出 (30ml で2回) する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたこげ茶色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:2) で精製することにより、表題の化合物 418mg (70%) が微赤色結晶として得られる。

【0275】 NMR (CDCl₃) δ: 2. 39 (3H, s), 4. 41 (2H, br. s), 4. 59 (2H, br. d, J=5. 5Hz), 4. 72 (2H, d, J=5. 6Hz), 5. 19-5. 33 (2H, m), 5. 62 (1H, br. s), 5. 85-5. 97 (1H, m), 6. 78 (1H, s), 7. 01 (1

H, s)

MS (EI) : 325 (M⁺)

【0276】 実施例 6-8

5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ) メチルチアゾール [5, 1-b] チアゾール及び、5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(N-メチルアミノ) メチルチアゾール [5, 1-b] チアゾール

a) 2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-クロロメチルチアゾール 2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール (実施例 6-7 b) 参照) 723mg (2. 53mmol) に乾燥ジクロロメタン 10ml を加えた懸濁液に、乾燥DMF 0. 030ml (0. 39mmol) を加えた後、攪拌下、-13--11℃で塩化チオニル 0. 55ml (7. 54mmol) を5分間で滴下する。同温で30分間攪拌し、さらに、室温で20分間攪拌する。乾燥アセトニトリル 4ml を加え透明液にした後、室温で2時間攪拌する。反応液を10%炭酸ナトリウム水溶液 15ml に注ぎ、pH 9に合わせ、酢酸エチルで抽出 (50ml で3回) する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-クロロメチルチアゾール 685mg (89%) が乳白色結晶として得られる。

【0277】 NMR (CDCl₃) δ: 3. 94 (2H, d, J=5. 8Hz), 4. 59 (2H, d, J=5. 6Hz), 4. 65 (2H, s), 4. 75 (2H, d, J=6. 0Hz), 5. 21-5. 34 (2H, m), 5. 46 (1H, br. t), 5. 85-5. 97 (1H, m), 6. 99 (1H, br. s), 7. 26 (1H, s)

MS (EI) : 305, 303 (M⁺)

【0278】 b) 2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ) メチルチアゾール

2-[アリルオキシカルボニルアミノ] メチルカルボニルアミノ] メチル-4-クロロメチルチアゾール 667mg (2. 2mmol) にジクロロメタン 12ml とメタノール 4ml を加えた溶液に、40%メチルアミン水溶液 2. 56ml を加え、室温で1日攪拌する。溶媒と水分を減圧溜去 (メタノール-ベンゼン共沸 2回) し、乾固した後、ジクロロメタン 10ml とトリエチルアミン 4. 5ml とを加えて溶解し、トリフルオロ酢酸エチル 2. 2ml を加え、室温で3日間攪拌する。溶媒を溜去した残渣に、飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出 (30ml で3回) し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去する。得

られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチル-4-[(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルチアゾール]^{550. 2mg (63. 5%)}が淡橙色粉末として得られる。

【0279】NMR (CDCl₃) δ : 3. 07 (1/
3x3H, s), 3. 22 (2/3x3H, s), 3.
93 (2H, d, J=6. 0Hz), 4. 59 (2H,
dd, J₁=5. 6Hz, J₂=1. 3Hz), 4. 67
(2/3x2H, s), 4. 68 (1/3x2H,
s), 4. 73 (2H, d, J=6. 0Hz), 5. 2
1-5. 34 (2H, m), 5. 48 (1H, br.
s), 5. 84-5. 97 (1H, m), 6. 99 (1
H, br. t), 7. 07 (1/3x1H, s), 7.
16 (2/3x1H, s)

MS (EI) : 394 (M⁺)

【0280】c) 5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール及び、5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-[(アリルオキシカルボニルアミノ)メチルカルボニルアミノ]メチル-4-[(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルチアゾール]^{547mg (1. 39mmol)}にオキシ塩化リン3. 2mLを加え、攪拌下、1時間100℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去し、得られた残渣を冰水10mLに懸濁させ、氷冷濃アンモニア水50mLに徐々に注ぎ、氷冷下、30分間攪拌する。反応液をジクロロメタンで抽出(50mLで3回)し、有機層を乾燥(無水硫酸マグネシウム:無水炭酸カリウム=1:1)、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:メタノール=95:5)で精製することにより、R_f=0. 7の画分から、5-アリルオキシカルボニルアミノ-3-(N-メチル-N-トリフルオロアセチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール^{82. 8mg (15. 9%)}が淡橙色固体として得られる。

【0281】NMR (CDCl₃) δ : 3. 21 (1/
4x3H, s), 3. 30 (3/4x3H, s), 4.
57 (2H, d, J=5. 2Hz), 4. 68 (2H,
d, J=5. 8Hz), 5. 05 (2H, br. s),
5. 19-5. 33 (2H, m), 5. 61 (1H, br.
s), 5. 83-5. 97 (1H, m), 6. 43
(3/4x1H, br. s), 6. 47 (1/4x1
H, br. s (shoulder)), 7. 04 (1
H, s), 7. 26 (1H, s)

MS (EI) : 376 (M⁺)

【0282】R_f=0. 2の画分より、5-アリルオキ

シカルボニルアミノ-3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール^{264. 3mg (68. 0%)}が無色粉末として得られる。

【0283】NMR (CDCl₃) δ : 2. 51 (3
H, s), 3. 94 (2H, s), 4. 58 (2H,
d, J=5. 3Hz), 4. 84 (2H, d, J=5.
5Hz), 5. 18-5. 32 (2H, m), 5. 85
-5. 97 (1H, m), 6. 29 (1H, br.
s), 6. 62 (1H, s), 7. 00 (1H, s) M
S (EI) : 280 (M⁺)

【0284】実施例69

5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール及び、3-アセチルチオメチル-5-クロロメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール(実施例46b)参照) 4. 88

20 6g (20. 0mmol)とタルイミド4. 414g (30. 0mmol)とトリフェニルfosfin 7. 869g (30. 0mmol)の無水テトラヒドロフラン100mL溶液を攪拌下、アルゴン置換した後、水浴中、ジエチルアゾジカルボキシレート4. 7mL (30mmol)の無水テトラヒドロフラン(5. 3mL)溶液を15分間で滴下し、そのまま室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをジクロロメタンとジイソプロピルエーテルで結晶化し、溶媒を溜去後、結晶をジイソプロピルエーテルで2回洗浄する。得

30 られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:アセトン=3:1)で精製することにより、単品画分より、2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール^{3. 444g}が乳白色粉末として得られる。さらに、不純物の混じった画分から得られた粉末をエタノールとジエチルエーテルの混合溶媒から再結晶することにより、無色針状晶^{3. 319g}が得られる(合計6. 763g, 98%)。

【0285】NMR (CDCl₃) δ : 1. 45 (9
H, s), 4. 55 (2H, d, J=6. 0Hz),
4. 96 (2H, s), 5. 20 (1H, br. s),
7. 14 (1H, s), 7. 72-7. 78 (2H,
m), 7. 86-7. 89 (2H, m)

MS (EI) : 373 (M⁺)

【0286】b) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール^{6. 76g (18. 1g)}をの乾燥メタノール80mL溶液に、無水ヒドラジン0. 7

4m1 (23.6mmol) を加え、2.5時間加熱還流する。反応液を氷冷後、濾過し、結晶をメタノールでよく洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にメタノール90m1と水90m1及び、2N-水酸化ナトリウム水溶液9m1を加え、-5℃に冷却する。激しく攪拌した混合液に、クロロギ酸アリル2.56m1 (24mmol) のジクロロメタン30m1溶液を、2N-水酸化ナトリウム水溶液でpH9に合わせながら、-5-0℃で80分間で滴下する。反応液に水50m1を加え、ジクロロメタンで抽出 (200m1で3回) し、合わせた有機層を10%クエン酸水、飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン:酢酸エチル=1:1)、続けてセファデックスLH20 (クロロホルム:メタノール=1:1) で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.39g (74%) が微黄色粘体として得られる。

【0287】 NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 4.43 (2H, d, J=6.0Hz), 4.45-4.58 (4H, m), 5.19-5.37 (4H, m+b r), 5.86-5.99 (1H, m), 7.08 (1H, s)

MS (EI) : 327 (M⁺)

【0288】 c) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノメチルチアゾール・1/2炭酸塩

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.169g (12.7mmol) をトリフルオロ酢酸10m1に溶かし、室温で2時間攪拌する。トリフルオロ酢酸を減圧溜去した残渣に、2N-水酸化ナトリウム水溶液10m1を氷冷下に加え、さらに、水酸化ナトリウムでpH>13とし、塩析をした後、ジエチルエーテルで抽出 (100m1で4回) をする。合わせた有機層を芒硝乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをセファデックスLH20 (クロロホルム:メタノール=1:1) で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノメチルチアゾール・1/2炭酸塩3.217g (97.8%) が明黄色オイルとして得られる。

【0289】 NMR (CDCl₃) δ : 3.8 (2H, b r. s), 4.30 (2H, s), 4.45 (2H, d), 4.55 (2H, d d), 5.18-5.32 (2H, m), 5.60 (1H, b r. s), 5.83-5.97 (1H, m), 7.11 (1H, s)

MS (EI) : 227 (M⁺)

【0290】 d) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノ

50

メチルチアゾール・1/2炭酸塩1038mg (4.0mmol) にジクロロメタン4m1と5%重曹水8.1m1を加えた溶液を氷冷し、激しく攪拌した中に、塩化クロロアセチル0.38m1 (4.8mmol) の乾燥ジクロロメタン4m1溶液を10分間で滴下した。10%炭酸ナトリウム水溶液でpH8に調整しながら、2-5℃で40分間、室温で20分間激しく攪拌した。反応液に10%炭酸ナトリウム水溶液4m1と飽和食塩水2m1を加え、酢酸エチルで抽出 (30m1で3回) する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール1064mg (87.2%) が無色固体として得られる。

【0291】 NMR (CDCl₃) δ : 4.11 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=6.0Hz), 4.58 (2H, d, J=5.5Hz), 4.75 (2H, d, J=5.8Hz), 5.19-5.33 (2H, m), 5.55 (1H, b r. t), 5.85-5.97 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.50 (1H, b r. s)

MS (EI) : 303 (M⁺)

【0292】 e) 2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチル-4-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-クロロアセチルアミノメチルチアゾール1046mg (3.44mmol) を乾燥DMF10m1に溶解した液に、チオ酢酸カリウム1204mg (10.3mmol) を加え、室温で160分間攪拌する。反応液に水20m1を加え、酢酸エチルで抽出 (40m1で3回) する。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製することにより、2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチル-4-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール1054mg (89.1%) が無色板状晶として得られる。

【0293】 NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 3.61 (2H, s), 4.44 (2H, d, J=5.5Hz), 4.59 (2H, d, J=5.5Hz), 4.69 (2H, d, J=5.8Hz), 5.19-5.34 (2H, m), 5.39 (1H, b r. s), 5.86-5.99 (1H, m), 6.99 (1H, b r. t), 7.09 (1H, s)

MS (EI) : 343 (M⁺)

【0294】 f) 5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール及び、3-アセチルチオメチル-5-クロロメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

67

2-アセチルチオメチルカルボニルアミノメチル-4-アリルオキシカルボニルアミノメチルチアゾール 104 mg (3. 04 mmol) にオキシ塩化リン 7. 1 m l を加え、攪拌下、7時間 100°C に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去した残渣に水 10 m l とジクロロメタン 40 m l を加え、氷浴中、攪拌下、炭酸水素ナトリウムで pH 8 とする。有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタンで抽出 (30 m l で 2 回) する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られた赤色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) で精製することにより、Rf = 0.4 の画分から、3-アセチルチオメチル-5-クロロメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 45.6 mg (5.7%) が黄色オイルとして得られる。

【0295】 NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 4.66 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.06 (1H, s)

MS (EI) : 262, 260 (M⁺)

【0296】 Rf = 0.2 の画分の粗生成物をセファデックス LH 20 (クロロホルム: メタノール = 1:1) で精製することにより、5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 55.5 mg (56.1%) が微黄色アモルファスとして得られる。

【0297】 NMR (CDCl₃) δ: 2.38 (3H, s), 4.52 (2H, s), 4.62 (4H, d, J = 5.9 Hz), 5.22-5.36 (2H, m), 5.58 (1H, b r. s), 5.87-6.00 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.01 (1H, s)

MS (EI) : 325 (M⁺)

【0298】 実施例 70

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-メルカブトメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 5-アセチルチオメチル-3-アリルオキシカルボニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例 69 参照) 31.7 mg (0.97 mmol) をメタノール 1.5 m l に溶かした液に、氷浴中、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液 0.51 m l を加え、そのまま 2.5 分間攪拌する。反応液に希塩酸を加えて pH 6 とし、食塩水を加えた後、酢酸エチルで抽出する。有機層を芒硝で乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより、表題の化合物 24.8 mg (90%) が黄色オイルとして得られる。

【0299】 NMR (CDCl₃) δ: 2.13 (1H, b r. s), 4.08 (2H, s), 4.61 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.71 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.20-5.35 (2H, m), 5.86-5.99 (1H, m), 6.36 (1H, b r.

50

68

t), 6.71 (1H, s), 6.90 (1H, s)

【0300】 実施例 71

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-トリフルオロアセチルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(t-ブトキシカルボニルアミノ) メチルカルボニルアミノ] メチルチアゾール

N-t-ブトキシカルボニルグリシン 1.394 g (7.96 mmol) と 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 1.165 g (8.62 mmol) とに無水テトラヒドロフラン 30 m l を加えた混合液に、氷冷下、1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド 1.779 g (8.62 mmol) を加え、4°C で 7.5 分間攪拌する。反応液に、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-アミノメチルチアゾール・1/2 炭酸塩 (実施例 69c 参照) 1.713 g (6.63 mmol) の無水テトラヒドロフラン 15 m l 溶液を滴下し、そのまま、4°C で 2 時間攪拌する。不溶物を濾去後、濾液を酢酸エチル 200 m l で希釈し、続けて 5% 重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去する。得られた明黄色オイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 ~ 酢酸エチル) で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(t-ブトキシカルボニルアミノ) メチルカルボニルアミノ] メチルチアゾール 1.430 g (56.1%) が無色粘体として得られる。

【0301】 NMR (CDCl₃) δ: 1.44 (9H, s), 3.86 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.42 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.58 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.70 (2H, d, J = 5.9 Hz), 5.19-5.34 (3H, m+b r. s), 5.49 (1H, b r. t, J = 5.8 Hz), 5.85-5.98 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.17 (1H, b r. t)

MS (EI) : 384 (M⁺)

【0302】 b) 4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(トリフルオロアセチルアミノ) メチルカルボニルアミノ] メチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[(t-ブトキシカルボニルアミノ) メチルカルボニルアミノ] メチルチアゾール 1.406 g (3.66 mmol) をトリフルオロ酢酸 3 m l に溶かし、室温で 4.0 分間攪拌する。トリフルオロ酢酸を減圧溜去した残渣に、乾燥ジクロロメタン 11 m l とトリエチルアミン 2.55 m l を加えて溶解し、トリフルオロ酢酸エチル 4.35 m l を加え、室温で 3.0 分間攪拌する。溶媒を溜去した残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を溜去す

る。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[トリフルオロアセチルアミノ]メチルカルボニルアミノメチルチアゾール1. 133g(81.5%)が無色粉末として得られる。

【0303】NMR(CD₃COCD₃) δ: 4. 10(2H, dd, J1=6. 0Hz, J2=2. 1Hz), 4. 39(2H, dd, J1=6. 2Hz, J2=1. 0Hz), 4. 54(2H, d, J=5. 5Hz), 4. 67(1H, d, J=6. 0Hz), 5. 13-5. 33(2H, m), 5. 87-6. 00(1H, m), 6. 73(1H, br. s), 7. 21(1H, s), 8. 20(1H, br. s), 8. 65(1H, br. s)

MS(EI): 380(M⁺)

【0304】c) 3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-トリフルオロアセチルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノメチル-2-[トリフルオロアセチルアミノ]メチルカルボニルアミノメチルチアゾール1. 132g(2. 98mmol)にオキシ塩化リン6. 9mlを加え、攪拌下、50分間100℃、2. 5時間110℃に加熱する。空冷後、オキシ塩化リンを減圧溜去し、水20mlとジクロロメタン50mlを加え、氷浴中、攪拌下、炭酸カリウムでpH8とする。不溶物を濾去後、有機層を分取し、さらに、水層をジクロロメタン50mlで抽出する。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を溜去することにより得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)で精製することにより、表題の化合物322mg(30%)が微燈色粉末として得られる。

【0305】NMR(CDCl₃) δ: 4. 60-4. 63(4H, m), 4. 87(2H, d, J=5. 2Hz), 5. 22-5. 36(2H, m), 5. 73(1H, br. s), 5. 86-5. 99(1H, m), 6. 81(1H, s), 7. 05(1H, s), 8. 16(1H, br. s)

MS(EI): 362(M⁺)

【0306】実施例72

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アリルオキシカルボニルアミノメチル-5-トリフルオロアセチルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例71参照)322mg(0. 89mmol)をメタノール6mlに溶解した液に、無水炭酸カリウム184mg(1. 34mmol)の水溶液(4ml)を氷冷下に加え、室温で3日間攪拌する。塩析後、ジクロロメタンで抽出(20mlで4回)し、乾燥(無

水硫酸マグネシウム:無水炭酸カリウム=1:1)後、濾過し、溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物226mg(95. 5%)が薄茶色粉末として得られる。

【0307】NMR(CDCl₃) δ: 4. 33(2H, s), 4. 54-4. 58(4H, d+br), 5. 18-5. 31(2H, m), 5. 84-5. 97(1H, m), 6. 76(1H, s), 6. 96(1H, s), 8. 60(1H, br. s)

MS(EI): 266(M⁺)

【0308】実施例73

7-メルカプトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(1-ホルミルアミノ)2-ヒドロキシエチルチアゾール

2-(N-ホルミルアミノ)-2-(2-チアゾリル)酢酸エチルエステル(M. Hatanaka and T. Ishimaru, Bull. Chem. Soc. Jpn., Vol. 46, 1973年3600-360

21 1ページに記載の方法により合成した2-アミノ-2-(2-チアゾリル)酢酸エチルエステルを常法によりホルミル化して得られる)476mgのテトラヒドロフラン5ml溶液に水素化ホウ素リチウム97mgを加え、室温で40分間攪拌する。反応液を氷冷し、メタノール3ml、塩酸水を加えて酸性とし、減圧下溶媒を留去する。炭酸カリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、ジクロロメタンで3回抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(クロロホルム:メタノール=15:1で溶出)。表題の化合物213mg(56%)が得られる。

【0309】NMR(CDCl₃) δ: 3. 6(1H, br), 4. 0(2H, m), 5. 5(1H, m), 6. 75(1H, br), 7. 35(1H, d, J=3. 3Hz), 7. 73(1H, d, J=3. 3Hz), 8. 29(1H, s)

【0310】b) 2-(2-アセチルチオ-1-ホルミルアミノエチル)チアゾール

2-(1-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシエチル)チアゾール649mgのジメチルホルムアミド12ml溶液を-20℃に冷却し、トリエチルアミン0. 9ml、メタンスルホニルクロリド0. 53mlを加え、同温で4時間攪拌する。チオ酢酸カリウム1. 72gを加え、室温にて終夜攪拌した後、食塩水及び炭酸水素ナトリウム溶液を加え、pH8とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する(トルエン:酢酸エチル=1:1で溶出)。表題の化合物524mg(60%)が得られる。

【0311】NMR(CDCl₃) δ: 2. 37(3H, s), 3. 53(2H, d, J=6. 3Hz), 5. 6(1H, m), 6. 75(1H, br), 7. 3

71

2 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 7. 75 (1H, d, J = 3. 3 Hz), 8. 27 (1H, s)

【0312】c) 7-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(2-アセチルチオ-1-ホルミルアミノエチル)チアゾール 524 mg をオキシ塩化リン 10 ml に溶解し、100°C にて 30 分間加熱する。反応液を氷冷しながら水を加え、炭酸水素ナトリウム溶液を加えて pH 8 とし、ジクロロメタンで抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (酢酸エチルで溶出)。表題の化合物 277 mg (54%) が得られる。

【0313】NMR (CDCl₃) δ: 2. 38 (3H, s), 4. 25 (2H, s), 6. 81 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 34 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 90 (1H, s)

【0314】d) 7-メルカブトメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

7-アセチルチオメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 254 mg のメタノール 5 ml 溶液を氷冷し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 1. 26 ml を加え、30 分間攪拌する。溶媒を留去し、1 規定塩酸水 1. 26 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、溶媒を留去すると表題の化合物 210 mg (100%) が得られる。

【0315】NMR (CDCl₃) δ: 3. 89 (2H, d, J = 8. 1 Hz), 6. 82 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 37 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 92 (1H, s)

【0316】実施例 74

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-エトキシカルボニル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (実施例 23 参照) 1. 684 g のエタノール 60 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 1. 56 g を加え、室温で 4 日間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出する。有機層を乾燥し、溶媒を留去すると表題の化合物 1. 33 g (99%) が得られる。

【0317】NMR (CDCl₃) δ: 2. 39 (3H, s), 4. 70 (2H, s), 7. 07 (1H, s), 7. 84 (1H, s)

【0318】実施例 75

2-メルカブトメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-アセチルチオメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (実施例 24 参照) 447 mg のジメチルホルムアミド 13 ml 溶液を -40°C に冷却し、ジイ

50

72

ソプロピルエチルアミン 0. 83 ml、メタンスルホニルクロリド 0. 37 ml を加え、-25°C で 4 時間攪拌する。チオ酢酸カリウム 910 mg を加え、室温にて終夜攪拌した後、食塩水及び炭酸水素ナトリウム溶液を加え、pH 8 とし、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製する (トルエン: 酢酸エチル = 1:1 で溶出)。表題の化合物 355 mg (59%) が得られる。

【0319】NMR (CDCl₃) δ: 2. 39 (3H, s), 2. 43 (3H, s), 4. 14 (2H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 84 (1H, s)

【0320】b) 2-メルカブトメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アセチルチオメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 122 mg のメタノール 2 ml 溶液を氷冷し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 5. 67 ml を加え、20 分間攪拌する。溶媒を留去し、水 2 ml 及び 1 規定塩酸水 5. 67 ml を加え、酢酸エチルで抽出する。有機層を乾燥し、溶媒を留去すると表題の化合物 8. 96 mg (90%) が得られる。

【0321】NMR (CDCl₃) δ: 2. 36 (3H, s), 3. 77 (2H, s), 7. 06 (1H, s), 7. 84 (1H, s)

【0322】実施例 76

3-ウレイドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 200 mg (1. 31 mmol) と氷 0. 5 g に氷冷した水 1 ml と 5 N 塩酸 0. 5 ml を加えて 80°C で 5 分攪拌する。これにシアノ酸ナトリウム 254 mg を加えて同温度で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後反応液をデキルエーテルにて 1 回洗浄後、分離した水層に炭酸カリウムを加えてアルカリ性にし、MeOH を加えてよく攪拌し、不溶物を濾去した。濾液は減圧下に濃縮後、0°C にて終夜放置して析出する結晶を濾取した。3-ウレイドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 3. 8 mg が得られる。また結晶を濾取した母液をダイアイオン HP 20 レジンのカラムクロマトグラフィー (溶離液: メタノール: 水 = 1:1) により精製して表題の化合物 4. 9 mg が得られる。

【0323】NMR (DMSO-d₆) δ: 4. 37 (2H, d, J = 6. 0 Hz), 5. 69 (2H, B_r), 6. 59 (1H, m), 6. 96 (1H, s), 7. 04 (1H, s), 7. 20 (1H, s).

【0324】実施例 77

3-N-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 170 mg (0. 86 mmol) のエタノール 3 ml 溶液にエタノールアミン 6. 2 mg (1. 04 mmol) を加え 4 時間加熱還流する。反応液を冷却後濃縮

し、ダイアイオンHP 20レジンのカラムクロマトグラフー(溶離液:メタノール:水=1:1)により精製して表題の化合物190mgが得られる。

【0325】NMR (DMSO-d₆) δ: 2.57 (2H, t, J=5.7Hz), 3.53 (2H, t, J=6.0Hz), 7.11 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.78 (1H, s).

MS (EI, MeOH, 120°C) : 211 (M⁺).

【0326】実施例78

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-エトキシカルボニル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 1.684g のエタノール 60mL 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 1.56g を加え、室温で4日間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで2回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去すると表題の化合物1.33g (99%) が得られる。

【0327】NMR (CDCl₃) δ: 2.39 (3H, s), 4.70 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.84 (1H, s)

【0328】実施例79

2-ホルミルアミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例78参照) 505mg (3.0mmol)、フタルイミド 662mg (4.5mmol) とトリフェニルホスフィン 1180mg (4.5mmol) の無水テトラヒドロフラン 10mL 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアゾジカルボキシレート 0.705mL (4.5mmol) を滴下後、そのまま室温で4.5時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフー(酢酸エチル:メタノール=97:3)、続けてセファデックスLH-20 (クロロホルム:メタノール=1:1) で精製することにより、2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 389.3mg (43.6%) がレモン色結晶として得られる。

【0329】NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 4.86 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.73-7.76 (2H, m), 7.86-7.89 (2H, m), 7.87 (1H, s)

MS (EI) : 297 (M⁺)

【0330】b) 2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-フタルイミドメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 380mg (1.28mmol) の乾

燥メタノール 15mL 溶液に、無水ヒドラジン 0.052mL (1.66mmol) を加え、6時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にジクロロメタン 15mL を加え、2N-塩酸 15mL で抽出した後、水酸化カリウムでアルカリ性とする。水層よりジクロロメタンで抽出 (40mLで3回) した有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 185mg (86.6%) が乳白色粉末として得られる。

【0331】NMR (CDCl₃) δ: 2.36 (3H, s), 3.91 (2H, s), 7.07 (1H, s), 7.82 (1H, s)

MS (EI) : 167 (M⁺)

【0332】c) 2-ホルミルアミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 92mg (0.55mmol) の乾燥ジクロロメタン 5mL 溶液に、予め酢酸 0.26mL とぎ酸 0.52mL を 55°C で 20 分間反応させておいた混合液を、室温で加え、そのまま、室温で 1 時間攪拌する。反応液に水 2mL を加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にする。ジクロロメタンで抽出 (15mLで3回) した有機層を無水炭酸カリウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフー (ジクロロメタン:メタノール=95:5) で精製することにより、表題の化合物 101.5mg (94.5%) が無色針状晶として得られる。

【0333】NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (3H, s), 4.49 (2H, d, J=6.0Hz), 6.33 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.84 (1H, s), 8.26 (1H, s)

MS (EI) : 195 (M⁺)

【0334】実施例80

3-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 463mg (3.0mmol)、N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ 811mg (4.5mmol) とトリフェニルホスフィン 1180mg (4.5mmol) の無水テトラヒドロフラン 5mL 溶液に、アルゴン雰囲気下、-51°C でジエチルアゾジカルボキシレート 0.71mL (4.5mmol) を滴下後、-51--37°C で 15 分間攪拌し、さらに、室温まで昇温しながら 70 分間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルを酢酸エチル 50mL に溶解し、2N-塩酸で抽出 (30mLで2回) し、合わせた水層を酢酸エチル 20mL で洗浄する。炭酸水素ナトリウムで中和 (p

H 7) した後、酢酸エチルで抽出 (100 mlで2回) する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=95:5)、続けてセファデックスLH-20 (クロロホルム：メタノール=1:1) で精製することにより、表題の化合物 145. 6 mg (15. 3%) が乳白色アモルファスとして得られる。

【0335】NMR (CDCl₃) δ: 4. 85 (2 H, d t, J₁=5. 9 Hz, J₂=1. 2 Hz), 5. 01 (2 H, s), 5. 36-5. 48 (2 H, m), 5. 93-6. 07 (1 H, m), 6. 70 (1 H, s), 6. 91 (1 H, s), 7. 1 (2 H, b r. s), 8. 01 (1 H, s)

MS (FD) : 317 (M⁺+1)

【0336】実施例81

2-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール (実施例78参照) 365 mg (2. 16 mmol)、N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ 586 mg (3. 25 mmol) とトリフェニルホスフィン 854 mg (3. 25 mmol) の無水テトラヒドロフラン 6. 7 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、-37℃でジエチルアゾカルボキシレート 0. 51 ml (3. 25 mmol) を滴下後、-37~-20℃で110分間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをジクロロメタン 50 ml に懸濁し、2N-塩酸で抽出 (15 mlで2回) し、合わせた水層をジクロロメタン 20 ml で洗浄する。無水炭酸カリウムでアルカリ性にした後、ジクロロメタンで抽出 (30 mlで3回) する。合わせた有機層を半飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム：無水炭酸カリウム=1:1) 後、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=95:5)、続けてセファデックスLH-20 (クロロホルム：メタノール=1:1) で精製することにより、表題の化合物 208. 5 mg (29. 1%) が乳白色粉末として得られる。

【0337】NMR (CD₃COCD₃) δ: 2. 49 (3 H, s), 4. 81 (2 H, d t, J₁=5. 6 Hz, J₂=1. 4 Hz), 4. 98 (2 H, s), 5. 27 (1 H, d q, J₁=10. 5 Hz, J₂=1. 4 Hz), 5. 36 (1 H, d q, J₁=16. 7 Hz, J₂=1. 6 Hz), 5. 98-6. 11 (1 H, m), 6. 96 (1 H, s), 7. 12 (2 H, b r. s), 7. 99 (1 H, s) MS (EI) : 330 (M⁺)

【0338】実施例82

3-[2-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホ

ニルアミノ)エチル]イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-(2-ヒドロキシエチル)イミダゾ [5, 1-b] チアゾール 550 mg (3. 27 mmol)、N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ 884 mg (4. 9 mmol) とトリフェニルホスフィン 1286 mg (4. 9 mmol) の無水テトラヒドロフラン 10 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、-38℃でジエチルアゾカルボキシレート 0. 77 ml (4. 9 mmol) を滴下後、-38~-32℃で30分間攪拌し、さらに、0℃まで昇温しながら10分間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られるオイルをジクロロメタン 50 ml に溶解し、2N-塩酸で抽出 (20 mlで2回) し、合わせた水層をジクロロメタン 10 ml で洗浄する。無水炭酸カリウムでpH 9とし、ジクロロメタンで抽出 (30 mlで2回) した後、乾燥 (無水硫酸マグネシウム：無水炭酸カリウム=1:1)、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られたオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル～酢酸エチル：メタノール=97:3) で精製することにより、表題の化合物 548 mg (50. 7%) が乳白色アモルファスとして得られる。

【0339】NMR (CDCl₃) δ: 3. 12 (2 H, b r. t), 3. 98-4. 03 (2 H, m), 4. 62-4. 64 (2 H, m), 5. 26-5. 37 (2 H, m), 5. 76-5. 89 (1 H, m), 6. 58 (1 H, s), 6. 6 (2 H, b r. s), 7. 04 (1 H, s), 8. 12 (1 H, s) MS (EI) : 330 (M⁺)

【0340】実施例83

3-[N-(2-アリルオキシカルボニルアミノエチル)カルバモイル]イミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 319 mg にエチレンジアミン 7 ml を加え、室温で30分間攪拌する。減圧下にエチレンジアミンを留去し、トルエン共沸をおこなう。残査にジクロロメタン 6 ml と水 6 ml を加え、氷冷下、クロロギ酸アリル 0. 95 ml を加える。炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、水層を pH 8 に調整しながら氷冷下 5 時間攪拌する。有機層を分離し、水層からジクロロメタンでさらに3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧溜去し、得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20:1で溶出) で精製する。表題の化合物 311 mg (65%) が得られる。

【0341】NMR (CDCl₃) δ: 3. 4-3. 6 (4 H, m), 4. 60 (2 H, m), 5. 15-5. 35 (3 H, m), 5. 8-5. 95 (1 H, m), 7. 13 (1 H, s), 7. 40 (1 H, s), 7. 60 (1 H, b r. s), 8. 70 (1 H, s) 【0342】実施例84

3-[(アリルオキシカルボニルアミノメチル)カルボニルアミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールN-アリルオキシカルボニルグリシン307mgのジクロロメタン5ml溶液を氷冷し、1-ヒドロキシベンソトリアゾール287mg、1, 3-ジシクロヘキシカルボジイミド438mgを加え、氷冷下2時間攪拌する。3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール236mgのジクロロメタン5ml溶液とDMF10mlを加え、ジクロロメタンを減圧下に留去し、室温にて1.5時間攪拌する。反応液に食塩水を加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾過後、溶媒を減圧溜去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、表題の化合物387mg(85%)が得られる。

【0343】NMR(CDC13) δ: 3.89(2H, d, J=5.9Hz), 4.51(2H, d, J=5.5Hz), 5.1-5.3(2H, m), 5.75-5.95(1H, m), 6.08(1H, b.r.s), 6.74(1H, s), 7.00(1H, s), 7.78(1H, b.r.s), 8.04(1H, s)

【0344】合成例1

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-[(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート](分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-メトキシイミノ]アセトアミド-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.397g(0.5mmol)のアセトン(8ml)溶液に、アルゴン雰囲気下室温でイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.075g(0.6mmol)及びヨウ化ナトリウム0.0824g(0.55mmol)を加え10分間よく攪拌する。反応液を遮光し終夜放置する。アセトンを減圧下留去し、残渣にジクロロメタン30mlと水20mlを加えよく攪拌する。有機層を分離し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮乾固する。残渣にアニソール1mlを加えよく攪拌後、氷冷下トリフルオロ酢酸10mlを加え1時間攪拌する。反応液に-10℃に冷却したイソプロピルエーテル50mlを加え、生じた沈殿を濾取しイソプロピルエーテル50mlで2回洗浄する。これを減圧下乾燥後、水30mlに懸濁させよく攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを加えpH7.5に調整する。これをダイアイオンHP20レジン50mlのカラムクロマトグラフィー(溶離液:水200ml, 10%メタノール水200ml, 20%メタノール水200ml)を用い精製する。目的物を含む分画を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20

10

20

30

40

50

100mlのカラムクロマトグラフィー(50%メタノール水)によりさらに精製後、減圧下濃縮、凍結乾燥し、表題の化合物0.032gを得る。

【0345】NMR(D₂O) δ(HDO=4.80): 3.25(1H, d, J=17.7Hz), 3.66(1H, d, J=17.7Hz), 3.97(3H, s), 5.14(1H, d, J=14.6Hz), 5.27(1H, d, J=4.9Hz), 5.29(1H, d, J=14.6Hz), 5.84(1H, d, J=4.9Hz), 6.97(1H, s), 7.53(1H, d, J=4.2Hz), 7.77(1H, s), 7.93(1H, d, J=4.2Hz), 9.37(1H, s)

【0346】合成例2

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-アミノチアゾール-4-イル)-2-(S)-1-カルボキシエトキシイミノ]アセトアミド-3-[(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート](分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(2-トリチルアミノチアゾール-4-イル)-2-(S)-1-ジフェニルメトキシカルボニルエトキシイミノ]アセトアミド-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル1.019g(1.00mmol)、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.137g(1.1mmol)及びヨウ化ナトリウム0.165g(1.1mmol)より合成例1と同様にして、表題の化合物のナトリウム塩0.310gを得る。

【0347】NMR(D₂O) δ(HDO=4.80): 1.44(3H, d, J=7.0Hz), 3.24(1H, d, J=17.9Hz), 3.66(1H, d, J=17.9Hz), 4.66(1H, q, J=7.0Hz), 5.11(1H, d, J=14.7Hz), 5.28(1H, d, J=4.8Hz), 5.33(1H, d, J=14.7Hz), 5.86(1H, d, J=4.8Hz), 6.95(1H, s), 7.52(1H, d, J=4.4Hz), 7.78(1H, s), 7.91(1H, d, J=4.4Hz), 9.37(1H, s)

【0348】合成例3

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノ]アセトアミド-3-[(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート](分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノ]アセトアミド-3-アセトキシメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ナトリウム0.215gの水

1 m l-アセトニトリル1 m lの混合溶液に、ヨウ化ナトリウム0. 675 gとイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0. 168 gを加え、70℃で4時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、アセトン20 m lをくわえる。生じた沈殿を濾取し、ダイアイオンHP20、セファデックスLH20のカラムクロマトグラフィーで順次精製して、表題の化合物0. 007 gを得る。

【0349】NMR(D₂O) δ(HDO=4. 8 0) : 3. 24 (1H, d, J=18. 0 Hz), 3. 64 (1H, d, J=18. 0 Hz), 4. 06 (3H, s), 5. 14 (1H, d, J=14. 6 Hz), 5. 26 (1H, d, J=4. 7 Hz), 5. 29 (1H, d, J=14. 6 Hz), 5. 88 (1H, d, J=4. 7 Hz), 7. 54 (1H, d, J=4. 3 Hz), 7. 76 (1H, s), 7. 93 (1H, d, J=4. 3 Hz)

【0350】合成例4

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0. 553 g (1. 00 mmol)のアセトン10 m l溶液にヨウ化ナトリウム0. 180 g (1. 20 mmol)と5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例9参照)0. 093 g (1. 20 mmol)を順次加え、アルゴン雰囲気下遮光し室温で終夜攪拌する。反応液に酢酸エチル20 m lを加え攪拌後、沈殿を濾取し減圧下乾燥する。得られた粉末をメタノール30 m lに溶かし、これにトリフルオロ酢酸でpHを5. 5~6に調整した2Nトリフルオロ酢酸ナトリウム水溶液20 m lを加え攪拌後、約10 m lまで減圧下濃縮する。生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥する。これに氷冷で、アニソール2 m lとトリフルオロ酢酸10 m lを順次加え1時間攪拌する。反応液に-10℃に冷却したイソプロピルエーテル50 m lを加え、生じた沈殿を濾取、減圧乾燥する。これを水30 m lに懸濁させよく攪拌しながら炭酸水素ナトリウムを加えpH7. 5に調整する。これをダイアイオンHP20レジン50 m lのカラムクロマトグラフィー(溶離液:水200 m l, 10%メタノール水200 m l, 20%メタノール水200 m l, 30%メタノール水200 m l)を用い精製する。目的物を含む分画を濃縮乾固し、これをセファデックスLH20 200 m lのカラムクロマトグラフィー(50%メタノール水)によりさらに精製後、減圧下濃

縮、凍結乾燥し、表題の化合物0. 133 gを得る。

【0351】NMR(D₂O) δ(HDO=4. 8 0) : 3. 22 (1H, J=17. 9 Hz), 3. 54 (1H, d, J=17. 9 Hz), 4. 06 (3H, s), 5. 19 (2H, s), 5. 25 (1H, d, J=5. 2 Hz), 5. 26 (1H, d, J=15. 0 Hz), 5. 32 (1H, d, J=15. 0 Hz), 5. 87 (1H, d, J=5. 2 Hz), 7. 57 (1H, d, J=4. 3 Hz), 7. 75 (1H, s), 8. 05 (1H, d, J=4. 3 Hz)

【0352】合成例5

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0. 161 gをアセトン5 m lに溶かし、ヨウ化ナトリウム0. 047 gを加え3時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、N, N-ジメチルホルムアミド(DMF)1. 5 m lに溶解する。これにイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド(実施例11参照)0. 055 gを加え室温下16時間攪拌する。反応液に10%トリフルオロ酢酸ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥する。これにアニソール1 m l、トリフルオロ酢酸2 m lを加え氷冷下1時間攪拌する。反応液にイソプロピルエーテルを加え生じた沈殿を濾取する。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後、ダイアイオンHP20、セファデックスLH20のカラムクロマトグラフィーで順次精製し、表題の化合物の-ナトリウム塩0. 037 g (22%)を得る。

【0353】NMR(D₂O) δ(HDO=4. 8 0) : 3. 22 (1H, s, J=18 Hz), 3. 63 (1H, s, J=18 Hz), 4. 03 (3H, s), 5. 14 (1H, d, J=15 Hz), 5. 25 (1H, d, J=5 Hz), 5. 34 (1H, d, J=15 Hz), 5. 85 (1H, d, J=5 Hz), 7. 88 (1H, s), 8. 35 (1H, s), 9. 77 (1H, s)

【0354】合成例6

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(3-カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-トリチルア

81

ミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル) -2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド] -3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.261g、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボキシアミド(実施例11参照)0.055g及びヨウ化ナトリウム0.047gより合成例5と同様にして、表題の化合物0.037g(20%)を得る。

【0355】NMR(D₂O) δ(HDO=4.80): 3.24(1H, d, J=18Hz), 3.63(1H, J=18Hz), 4.49(1H, m), 4.59(1H, m), 4.68(1H, m), 4.84(1H, m), 5.18(1H, d, J=14Hz), 5.27(1H, d, J=5Hz), 5.33(1H, d, J=14Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.88(1H, s), 8.37(1H, s), 9.78(1H, s)

【0356】合成例7

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(エトキシイミノ)アセトアミド]-3-[5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル]メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-エトキシイミノアセトアミド]-3-クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.227g(0.4mmol)、5-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例15参照)0.091g(0.5mmol)及びヨウ化ナトリウム0.075g(0.50mmol)より合成例4と同様にして、表題の化合物0.068gを得る。

【0357】NMR(D₂O) δ(HDO=4.80): 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 3.16(1H, d, J=17.8Hz), 3.58(1H, d, J=17.8Hz), 4.34(2H, q, J=7.1Hz), 5.03(2H, s), 5.28(1H, d, J=4.8Hz), 5.29(1H, d, J=15.6Hz), 5.34(1H, d, J=15.6Hz), 5.87(1H, d, J=4.8Hz), 7.59(1H, d, J=4.4Hz), 7.73(1H, s), 8.04(1H, d, J=4.4Hz), 8.20(1H, s)

【0358】合成例8

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-(3-(ホルミルアミノ)メチルルイミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート

50

82

(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-メトキシイミノアセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.161gをアセトン5mlに溶かし、ヨウ化ナトリウム0.047gを加え3時間攪拌する。これに3-(ホルミルアミノ)メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例41参照)0.061gを加え室温下16時間攪拌する。反応液に10%トリフルオロ酢酸ナトリウム水溶液を加え、生じた沈殿を濾取、減圧下乾燥する。これにアニソール1ml、トリフルオロ酢酸2mlを加え氷冷下1時間攪拌する。反応液にイソプロピルエーテルを加え生じた沈殿を濾取する。これを炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解後、ダイヤイオンHP20、セファデックスLH20のカラムクロマトグラフィーで順次精製し、表題の化合物0.054gを得る。

【0359】NMR(D₂O) δ(HDO=4.80): 3.23(1H, d, J=18Hz), 3.65(1H, d, 18=Hz), 4.06(3H, s), 4.70(2H, s), 5.15(1H, d, J=15Hz), 5.28(1H, d, J=5Hz), 5.32(1H, d, J=15Hz), 5.87(1H, d, J=5Hz), 7.46(1H, s), 7.80(1H, s), 8.22(1H, s), 9.33(1H, s)

【0360】合成例9

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-シクロペンチルオキシイミノアセトアミド]-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-トリチルアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-シクロペンチルオキシアセトアミド]-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル0.254g、イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照)0.041g及びヨウ化ナトリウム0.047mgより合成例8と同様にして表題の化合物0.071gを得る。

【0361】NMR(D₂O) δ(HDO=4.80): 1.4~1.9(8H, m), 3.23(1H, d, J=18Hz), 3.64(1H, d, J=18Hz), 4.89(1H, m), 5.13(1H, d, J=15Hz), 5.27(1H, d, J=5Hz), 5.30(1H, d, J=15Hz), 5.81(1H, d, J=5Hz), 7.54(1H, d, J=4Hz), 7.77(1H, s), 7.93(1H, d, J=4Hz), 9.37(1H, s)

【0362】合成例10

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-アミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-(イミダゾ[5, 1-b]チアゾリウム-6-イル)メチル-3-セフェム-4-カルボキシレート(分子内塩)

(6R, 7R)-7-[(Z)-2-(5-トリチルアミノ-1, 2, 4-チアジアゾール-3-イル)-2-(2-フルオロエトキシイミノ)アセトアミド]-3-

クロルメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル 0. 248 g (0. 30 mmol), イミダゾ[5, 1-b]チアゾール(実施例1参照) 0. 045 g (0. 36 mmol) 及びヨウ化ナトリウム 0. 090 g (0. 60 mmol) より合成例4と同様にして、表題の化合物 0. 064 gを得る。

【0363】 NMR (D₂O) δ (HDO = 4. 80) : 3. 26 (1H, d, J = 17. 8 Hz), 3. 66 (1H, d, J = 17. 8 Hz), 4. 50-4. 72 (3H, m), 4. 84-4. 88 (1H, m), 5. 16 (1H, d, J = 14. 5 Hz), 5. 29 (1H, d, J = 4. 9 Hz), 5. 32 (1H, d, J = 14. 5 Hz), 5. 89 (1H, d, J = 4. 9 Hz), 7. 56 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 79 (1H, s), 7. 95 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 9. 38 (1H, s)

【0364】 実施例85

2-N', N'-ジメチルアミノスルホニルアミノメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アミノメチル-3-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 534 mg のジクロロメタン 10 ml 溶液に 4-N, N-ジメチルアミノビリジン 780 mg を加えた後、塩化ジメチルカルバモイル 0. 69 ml を加え、室温で 1 時間攪拌し、その後、260 分間加熱還流する。さらに、4-N, N-ジメチルアミノビリジン 780 mg と塩化ジメチルカルバモイル 0. 69 ml を加え、4 時間加熱還流する。ジクロロメタン 50 ml で希釈した後、蒸留水で 2 回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残渣をセファデックス LH-20 で精製し、表題の化合物 413. 2 mg が明黄緑色固体として得られる。

【0365】 NMR (CDCl₃) δ : 2. 42 (2H, s), 2. 80 (3H, s), 4. 27 (2H, d, J = 5. 8 Hz), 4. 64 (1H, br. t), 7. 08 (1H, s), 7. 86 (1H, s)

MS (E I) : 274 (M⁺)

【0366】 実施例86

3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-

4-カルボン酸エチル 5. 727 g のエタノール 100 ml 溶液に 2N-水酸化ナトリウム水溶液 20 ml を加えた後、室温で 45 分攪拌する。2N-塩酸で pH 5 へ合わせた後、溶媒を減圧留去する。エタノール 300 ml に加熱溶解し、塩を濾去した後、溶媒を減圧留去することにより、2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸 4. 228 g が乳白色固体として得られる。

【0367】 NMR (CD₃SOCD₃) δ : 1. 41 (9H, s), 4. 39 (2H, d, J = 6. 0 Hz), 7. 86 (1H, br. t, J = 6. 0 Hz), 8. 34 (1H, s), 13. 0 (1H, br. s) MS (E I) : 258 (M⁺)

【0368】 b) 4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸 4. 228 g の乾燥 THF 210 ml 溶液にトリエチルアミン 2. 74 ml を加えた混合液に、攪拌下、-12 °C でクロロギ酸エチル 1. 94 ml を 2 分間で滴下した後、同温で 120 分攪拌する。アジ化ナトリウム 1. 316 g の冷水 50 ml 溶液を加え、2 °C で 140 分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮する。酢酸エチル 300 ml で希釈した溶液を水洗した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる無色粉末を乾燥トルエン 200 ml に溶解し、乾燥アリルアルコール 3. 34 ml を加えた混合液を攪拌下、油温 90 °C で 3 時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られるオイルを酢酸エチル 400 ml に溶解した液を水洗、無水硫酸マグネシウム乾燥をし、溶媒を減圧留去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 4791 g が橙色オイルとして得られる。

【0369】 NMR (CD₃SOCD₃) δ : 1. 46 (9H, s), 4. 54 (2H, d, J = 5. 8 Hz), 4. 70 (2H, d, J = 5. 5 Hz), 5. 25-5. 40 (2+1H, m+br. s), 5. 90-6. 04 (1H, m), 7. 20 (1H, br. s), 8. 02 (1H, br. s) MS (E I) : 313 (M⁺)

【0370】 c) 4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール 4. 791 g にトリフルオロ酢酸 24. 0 ml を加え、室温で 50 分間攪拌する。試薬を減圧留去して得られた暗赤色オイルをジクロロメタン 50 ml と蒸留水 50 ml に溶かし、重曹で pH 5 とする。室温で激しく攪拌下、無水酢酸 7. 2 ml とギ酸 14. 4 ml の混合液を 15 分間で滴下する。重曹で再び pH 5 とした後、そのまま 2. 5 時間攪拌する。さらに、無水酢酸 2. 9 ml とギ酸 5. 8 ml の混

合液を25分間で滴下後、重曹で再びpH5とし、そのまま2.5時間攪拌する。ジクロロメタン250mlを加えてよく振盪した後、沈殿物を濾取し、濾液は有機層を分離、乾燥（硫酸マグネシウム）、濾過する。この濾液と、沈殿物をジクロロメタン-メタノールの混合溶媒で溶離した液を合わせ、溶媒を減圧留去することにより、4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール3.408gを淡橙色粉末として得る。

【0371】NMR (CD₃COCD₃) δ : 4.63-4.68 (4H, m), 5.22 (1H, ddd, J1 = 10.5Hz, J2 = 3.0Hz, J3 = 1.4Hz), 5.38 (1H, dq, J1 = 17.3Hz, J2 = 1.7Hz), 5.93-6.06 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.94 (1H, br. s), 8.30 (1H, s), 9.35 (1H, br. s)
MS (EI) : 241 (M⁺)

【0372】d) 3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

4-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール3.408gに乾燥トルエン17mlを加えた懸濁液に、オキシ塩化リン6.4mlを加え、油温100℃で45分間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、ジクロロメタン200mlと0.1N-水酸化ナトリウム水溶液100mlを加え、攪拌下、2N-水酸化ナトリウム水溶液でpH8.0とする。不溶物を濾去後、濾液から有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタン100mlで抽出した液と合わせ、乾燥（硫酸マグネシウム）、濾過する。溶媒を減圧留去することにより得られる黄土色粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の化合物2.390gを淡橙色粉末として得る。

【0373】NMR (CD₃COCD₃) δ : 4.69-4.72 (2H, m), 5.25 (1H, ddd, J1 = 10.5Hz, J2 = 2.8Hz, J3 = 1.4Hz), 5.38 (1H, dq, J1 = 17.2Hz, J2 = 1.6Hz), 5.95-6.08 (1H, m), 6.89 (1H, s), 7.04 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.43 (1H, br. s)
MS (EI) : 223 (M⁺)

【0374】実施例87

3-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチル)アミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール111.6mgの無水THF 2.5ml溶液に、攪拌下5℃で、1.68Mのn-ブチルリチウム/n-ヘキサン溶液0.30mlを3分間で滴下した後、室温で5分間攪拌する。ヨウ化メチル0.040mlを加えて10分間攪拌した後、乾燥DMF 0.50mlを加えて析出物を溶解し、さらに190分間攪拌す

る。酢酸エチル20mlで希釈した反応液を、1/15M-リン酸バッファー (pH 7.0) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウムで乾燥、濾過後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣をセファデックスLH-20にて精製し、表題の化合物94.0mgを乳白色粉末として得る。

【0375】NMR (CDCl₃) δ : 3.38 (3H, s), 4.64 (2H, br. d, J = 5.3Hz), 5.20 (2H, br. d, J = 11.1Hz), 5.79-5.93 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.10 (1H, s), 7.82 (1H, s)
MS (EI) : 237 (M⁺)

【0376】実施例88

3-メトキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

a) 2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール
2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-4-カルボン酸2.583gの乾燥DMF 50ml溶液にトリエチルアミン1.53mlとジフェニルリン酸アジド2.37mlを加えた混合液を、攪拌下、油温100℃で10分間加熱した後、すぐ氷冷して室温に戻す。乾燥メタノール2.0mlを加え、油温80℃で30分間加熱した後、溶媒を減圧留去する。残渣を酢酸エチル100mlで希釈した液を15%炭酸カリウム水溶液で洗浄し、水層から酢酸エチル50mlで再抽出した分と合わせ、さらに、蒸留水、飽和食塩水で続けて洗浄する。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られるオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール817mgが微赤色結晶として得られる。

【0377】NMR (CDCl₃) δ : 1.47 (9H, s), 3.81 (3H, s), 4.53 (2H, br. d, J = 5.7Hz), 5.28 (1H, br. s), 7.20 (1H, br. s), 7.89 (1H, br. s)
MS (EI) : 287 (M⁺)

【0378】b) 2-ホルミルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-4-メトキシカルボニルアミノチアゾール776mgにトリフルオロ酢酸3.9mlを加え、室温で50分間攪拌する。試薬を減圧留去して得られた薄茶色固体をジクロロメタン13.5mlと15%炭酸カリウム水溶液10mlに溶かし、pH10.0とした。氷冷下で激しく攪拌しながら、無水酢酸2.55mlとギ酸1.27mlの混合液を10分間で滴下する。炭酸カリウムでpH6に合わせた後、氷浴を外して、30分間攪拌する。ジクロロメ

タン100m1と蒸留水20m1を加えてよく振盪した後、有機層を分取する。水層を炭酸カリウムでpH11に合わせた後、ジクロロメタン100m1で2回抽出し、上記有機層と合わせ、乾燥（無水硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム）、濾過する。溶媒を減圧留去することにより、2-ホルミルアミノメチル-4-メトキカルボニルアミノチアゾール581mgを淡黄色粉末として得る。

【0379】NMR (CD₃COCD₃) δ : 3. 73 (3H, s), 4. 64 (2H, d, J = 6. 3 Hz), 7. 20 (1H, s), 7. 91 (1H, b r. s), 8. 29 (1H, s), 9. 24 (1H, b r. s)

MS (メタン-Cl) : 216 (M⁺ + 1)

【0380】c) 3-メトキカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

2-ホルミルアミノメチル-4-メトキカルボニルアミノチアゾール560mgに乾燥トルエン2. 8m1を加えた懸濁液に、オキシ塩化リン1. 17m1を加え、油温100℃で45分間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、攪拌下、ジクロロメタン30m1と15%炭酸カリウム水溶液10m1を加えてpH9. 5とし、有機層を分取する。水層を食塩で塩析後、さらにジクロロメタン30m1で3回抽出し、上記有機層と合わせ、乾燥（硫酸マグネシウム）、濾過する。溶媒を減圧留去することにより得られる乳白色粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の化合物417. 5mgを無色粉末として得る。

【0381】NMR (CD₃COCD₃) δ : 3. 79 (3H, s), 6. 88 (1H, s), 7. 04 (1H, s), 8. 20 (1H, s), 9. 37 (1H, b r. s)

MS (メタン-Cl) : 198 (M⁺ + 1)

【0382】実施例89

5-イミダゾ [5, 1-b] チアゾールカルボン酸ナトリウム

5-イミダゾ [5, 1-b] チアゾールカルボン酸エチル1. 560gのエタノール40m1溶液に、2N-水酸化ナトリウム水溶液6. 0m1を加え、室温で25分間攪拌する。沈殿を濾取し、エタノールとジエチルエーテルで良く洗浄後、減圧乾燥することにより、表題の化合物1. 442gを黄白色粉末として得る。

【0383】NMR (D₂O) δ (HOD = 4. 80 ppm) : 7. 17 (1H, s), 7. 16 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 8. 20 (1H, d, J = 4. 2 Hz)

MS (FD) : 213 (M⁺ + Na)

【0384】実施例90

3-[N'-(p-メトキシベンジルオキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチルイミダゾ [5, 1

-b] チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート0. 53m1の乾燥ジクロロメタン9. 5m1溶液に、アルゴン雰囲気下、p-アニスアルコール0. 76m1を-53~-47℃において、攪拌下、3分間で滴下する。そのまま、20分間で-30℃まで昇温し、さらに5分間で0℃まで昇温した後、-20℃に冷却する。この薄赤紫の溶液を、3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール460mgとトリエチルアミン0. 84m1の乾燥ジクロロメタン40m1溶液に-60~-55℃において、5分間で滴下し、同温で50分間攪拌する。ジクロロメタン150m1で希釈した後、1/15M-リン酸バッファー(pH7. 0)で2回洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残査をセファデックスLH-20で精製し、表題の化合物170mgが無色粉末として得られる。

【0385】NMR (CD₃COCD₃) δ : 3. 81 (3H, s), 4. 53 (2H, b r. s), 5. 01 (2H, s), 6. 93 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 7. 03 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 33 (2H, d, J = 6. 6 Hz), 7. 52 (1H, b r. s), 8. 23 (1H, s), 10. 5 (1H, b r. s)

MS (SIMS) : 397 (M⁺ + 1)

【0386】実施例91

3-(N'-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート0. 87m1の乾燥ジクロロメタン1. 5m1溶液に、アルゴン雰囲気下、アリルアルコール0. 68m1を-43℃において、攪拌下滴下し-43~-37℃で30分間攪拌する。この混合液を、3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール766mgとトリエチルアミン1. 40m1の乾燥ジクロロメタン50m1溶液に、アルゴン雰囲気下、-60℃において滴下し、同温で1. 5時間攪拌する。蒸留水を加えた後15%炭酸カリウム水溶液と2N-塩酸でpH6. 0へ合わせ、塩析後、酢酸エチルで5回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去して得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、エタノール-ジエチルエーテルから再結晶することにより、表題の化合物1135mgが乳白色粉末として得られる。

【0387】NMR (CD₃SOCD₃) δ : 4. 34 (2H, b r. d, J = 6. 1 Hz), 4. 49 (2H, b r. d t, J = 5. 5 Hz), 5. 21-5. 25 (1H, m), 5. 28-5. 36 (1H, m), 5. 82-5. 95 (1H, m), 7. 06 (1H, d, J = 0. 6 Hz), 7. 07 (1H, s), 8. 22 (1H, d, J = 0. 6 Hz), 8. 60 (1H, b r. t, J = 5. 9 Hz), 11. 5 (1H, b r.

s)

MS (SIMS) : 317 (M⁺ + 1)

【0388】実施例92

3-(N'-アリルオキシカルボニル-N'-メチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール及び、3-(N'-アリルオキシカルボニル-N, N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール

3-(N'-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール 29 0 mg の乾燥 DMF 4. 6 ml 溶液に、攪拌下、1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミド / THF 溶液 0. 96 ml を、-7 ~ -5 °C において 3 分間で滴下し、同温で 40 分間攪拌する。ヨウ化メチル 0. 077 ml を加え、-4 ~ 6 °C で 200 分間攪拌する。酢酸エチル 50 ml で希釈した後、5 % 重曹水、飽和食塩水で続けて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し、低極性成分である 3-(N'-アリルオキシカルボニル-N, N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール 48. 9 mg を薄黄色粉末として得る。

【0389】NMR (CDCl₃) δ : 2. 82 (3 H, s), 3. 38 (3 H, s), 4. 63 (2 H, s), 4. 72 - 4. 75 (2 H, m), 5. 32 - 5. 38 (2 H, m), 5. 91 - 6. 04 (1 H, m), 6. 75 (1 H, s), 7. 14 (1 H, s), 8. 21 (1 H, s)

MS (EI) : 344 (M⁺)

【0390】また、高極性成分である 3-(N'-アリルオキシカルボニル-N'-メチルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール 9. 5 mg を乳白色粉末として得る。

【0391】NMR (CDCl₃) δ : 3. 24 (3 H, s), 4. 37 (2 H, s), 4. 60 (2 H, d, t, J1 = 5. 8 Hz, J2 = 1. 3 Hz), 5. 28 - 5. 39 (2 H, m), 5. 82 - 5. 95 (1 H, m), 6. 80 (1 H, s), 7. 12 (1 H, s), 8. 09 (1 H, s)

MS (SIMS) : 331 (M⁺ + 1)

【0392】実施例93

3-(N'-メトキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)メチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール

クロロスルホニルイソシアネート 0. 175 ml の乾燥ジクロロメタン 0. 35 ml 溶液に、乾燥メタノール 0. 081 ml を浴温 -55 °C において、攪拌下滴下後、20 分間攪拌する。析出物を乾燥ジクロロメタン 2. 0 ml で溶解し、この混合液を、3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b]チアゾール 153 mg とトリエ

チルアミン 0. 28 ml の乾燥ジクロロメタン 10 ml 溶液に、内温 -47 °C において 2 分間で滴下し、-47 ~ -35 °C で 60 分間攪拌する。1/15 m-リン酸バッファー 10 ml を加えた後、5 % 重曹水で pH 7. 5 とし、塩析後、ジクロロメタン 30 ml で 5 回抽出する。水層を 1 N-塩酸で pH 6 とした後、酢酸エチル 30 ml で 5 回抽出し、これとジクロロメタン抽出液と合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去する。得られる残査をメタノールから再結晶することにより、表題の化合物 87. 4 mg が明黄色結晶として得られる。

【0393】NMR (CD₃SOCD₃) δ : 3. 56 (3 H, s), 4. 33 (2 H, br. d, J = 4. 7 Hz), 7. 06 (1 H, s), 7. 07 (1 H, s), 8. 22 (1 H, s), 8. 53 (1 H, br. s), 11. 4 (1 H, br. s)

MS (FD) : 290 (M⁺)

【0394】実施例94

2-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ [5, 1-b]チアゾール

a) 2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸エチル 10. 022 g のエタノール 17. 5 ml 溶液に、氷冷化で 2 N-水酸化ナトリウム水溶液 2. 1 ml を滴下した後、6 ~ 11 °C で 25 分、氷浴を外して 145 分間攪拌する。2 N-塩酸 2. 1 ml を加えて中和した後、溶媒を減圧留去し、真空ポンプで 10 時間乾燥する。エタノール 100 ml に加熱溶解し、塩を濾去した後、溶媒を減圧留去することを 2 回繰り返すことにより、2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸 9. 002 g が乳白色固体として得られる。

【0395】NMR (CD₃COCD₃) δ : 1. 45 (9 H, s), 4. 56 (2 H, d, J = 6. 3 Hz), 6. 99 (1 H, br. t), 8. 23 (1 H, s)

MS (EI) : 258 (M⁺)

【0396】b) 5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール-5-カルボン酸 3. 745 g の乾燥 THF 145 ml 溶液にトリエチルアミン 2. 45 ml を加えた混合液に、攪拌下、-12 °C でクロロギ酸エチル 1. 65 ml を 4 分間で滴下した後 -12 ~ -10 °C で 50 分間攪拌する。アジ化ナトリウム 1. 257 g の冷水 4. 3 ml 溶液を加え、-1 ~ 5 °C で 110 分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮する。酢酸エチル 150 ml で希釈した溶液を半飽和食塩水、半飽和食塩水 + 5 % 重曹水 (1 : 1)、飽和食塩水で続けて洗浄した後、有機層を

無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる黄褐色固体を乾燥トルエン180mlに溶解し、乾燥アリルアルコール3.0mlを加えた混合液を攪拌下、油温105℃で2時間加熱する。溶媒を約50mlまで減圧濃縮後、酢酸エチル250mlで希釈した液を、5%重曹水、半飽和食塩水で続けて洗浄し、無水硫酸マグネシウム乾燥する。溶媒を減圧留去することにより、5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.323gが黄褐色粉末として得られる。

【0397】NMR (CDCl₃) δ: 1.47 (9H, s), 4.53 (2H, d, J=5.9Hz), 4.70 (2H, dt, J1=5.8Hz, J2=1.3Hz), 5.22-5.44 (2+1H, br. s+m), 5.88-6.05 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.40 (1H, br. s)

【0398】c) 5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール

5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール4.293gにトリフルオロ酢酸21.5mlを氷冷化で加えた後、室温で30分間攪拌する。試薬を減圧留去して得られた暗赤色オイルをジクロロメタン69mlと15%炭酸カリウム水溶液30mlに溶かし、pH6.2とする。冰浴中で激しく攪拌下、無水酢酸6.5mlとギ酸13.0mlの混合液を10分間で滴下する。炭酸カリウムで再びpH5.8とした後、冰浴を外して、20分間攪拌する。ジクロロメタン200mlで希釈後、激しく攪拌下、炭酸カリウムを加えて塩析しpH11.2とする。不溶物を濾去後、濾液の有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタン200mlで2回抽出してこれに合わせる。乾燥（硫酸マグネシウムと無水炭酸カリウム）、濾過後、溶媒を減圧留去することにより、5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール2.670gを黄白色粉末として得る。

【0399】NMR (CD₃COCD₃) δ: 4.60 (2H, d, J=6.2Hz), 4.66 (2H, d, J1=5.6Hz, J2=1.5Hz), 5.19-5.39 (2H, m), 5.91-6.22 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.87 (1H, br. s), 8.28 (1H, br. s), 9.68 (1H, br. s)

MS (EI) : 241 (M⁺)

【0400】d) 2-アリルオキシカルボニルアミノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-アリルオキシカルボニルアミノ-2-ホルミルアミノメチルチアゾール2.670gに乾燥トルエン13.5mlを加えた懸濁液に、オキシ塩化リン5.0mlを加え、油温100℃で45分間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、ジクロロメタン200mlと1

5%炭酸カリウム水溶液50mlを加え、激しく攪拌下、炭酸カリウムで塩析し、pH1.2以上とする。不溶物を濾去後、濾液から有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタン50mlで抽出した液と合わせ、乾燥（硫酸マグネシウムと炭酸カリウム）、濾過する。溶媒を減圧留去することにより得られるベージュ色粉末をセファデックスLH-20にて精製し、表題の化合物1.724gを微黄色結晶として得る。

【0401】NMR (CDCl₃) δ: 4.69-4.72 (2H, m), 5.27-5.41 (2H, m), 5.89-6.00 (1H, m), 7.05 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.91 (1H, s), 8.56 (1H, br. s)

MS (メタン-CI) : 224 (M⁺+1)

【0402】実施例95

2-t-ブトキシカルボニルアミノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボン酸

2 イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル996mgのエタノール25ml溶液に、2N-水酸化ナトリウム水溶液3.8mlを加えた後、室温で30分攪拌する。1N-塩酸5mlを加えてpH5.2とした後、溶媒を減圧留去することにより、イミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボン酸が、食塩との混合物として得られる (1.275g)。

【0403】NMR (CD₃SOCD₃) δ: 7.03 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.40 (1H, s)

MS (FD) : 168 (M⁺)

【0404】b) 2-t-ブトキシカルボニルアミノイミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) で得られたイミダゾ[5,1-b]チアゾール-2-カルボン酸と食塩の混合物1.275gの無水THF50ml溶液にトリエチルアミン0.85mlを加えた混合液に、攪拌下、浴温-10℃でクロロギ酸エチル0.58mlを滴下した後、同温で65分間攪拌する。アジ化ナトリウム440mgの冷水15ml溶液を加え、浴温-5℃で35分間攪拌した後、反応液を半量まで減圧濃縮する。酢酸エチル100mlで希釈した溶液を半飽和食塩水、5%重曹水(1:1)洗浄した後、その水層を重曹でpH8.3として、酢酸エチル100mlで再抽出する。両有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去する。得られた暗緑色タールを乾燥トルエン76mlに溶解し、t-ブタノール4.85mlを加えた混合液を攪拌下、油温85℃で13時間加熱する。溶媒を減圧留去して得られるオイルをシリカゲルカラムクロマトグラフィーとセファデックスLH-20で精製することにより、表題の化合物422mgを明黄色結晶として得る。

93

【0405】NMR (CDCl₃) δ : 1. 53 (9 H, s), 7. 03 (1H, s), 7. 26 (1H, b r. s), 7. 36 (1H, br. s), 7. 88 (1 H, br. s)

MS (EI) : 239 (M⁺)

【0406】実施例96

3-ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 369 mg のエタノール 4ml 溶液にヒドラジン 1 H₂ と水 353 mg を加え、室温で 12 時間攪拌する。生成した沈殿を濾取することにより表題の化合物 263 mg が得られる。

【0407】NMR (CD₃SOCD₃) δ : 4. 58 (2H, b r. s), 7. 10 (1H, s), 7. 97 (1H, s), 8. 53 (1H, s), 10. 01 (1 H, br. s)

【0408】実施例97

3-(N'-アリルオキシカルボニル) ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 300 mg の DMF 20 ml の溶液に氷冷下、トリエチルアミン 0. 45 ml、クロロギ酸アリル 358 mg を順次滴下し、室温で 20 時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られる残渣をジクロロメタンに溶解し水洗する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去し、溶媒を溜去する。得られた残渣をエチルアルコールに懸濁させ、濾取することにより、表題の化合物 264 mg が得られる。

【0409】NMR (CD₃SOCD₃) δ : 4. 5 - 4. 6 (2H, m), 5. 2 - 5. 4 (2H, m), 5. 9 - 6. 0 (1H, m), 7. 15 (1H, s), 8. 17 (1H, s), 8. 50 (1H, s), 9. 5 0 (1H, s)

【0410】実施例98

3-(N'-スルファミド) ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-ヒドラジノカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 200 mg の DMF 10 ml 溶液にジイソプロピルエチルアミン 0. 86 ml、スルファモイルクロライド 190 mg を順次加え、室温で 12 時間攪拌する。溶媒を溜去し残さを水 2 ml に溶解させ、ダイアイオン HP-20 レジンにより精製して表題の化合物 124 mg が得られる。

【0411】NMR (CD₃SOCD₃) δ : 6. 97 (2H, b r. s), 7. 13 (1H, s), 8. 23 (1H, s), 8. 51 (1H, s), 8. 95 (1 H, br. s)

【0412】実施例99

3-(4-ニトロベンジルオキシカルボニル) アミノメ

50

94

チルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 29 mg にジクロロメタン 3 ml と水 3 ml を加え、氷冷下、クロロギ酸 4-ニトロベンジル 388 mg を加える。室温で 1. 5 時間攪拌した後、結晶を濾取し、ジクロロメタンと水で洗浄する。表題の化合物 350 mg が得られる。

【0413】NMR (DMSO-d₆) δ : 4. 42 (2H, d, J = 5. 8 Hz), 5. 21 (2H, s), 7. 06 (1H, s), 7. 07 (1H, s), 7. 60 (2H, d, J = 8. 7 Hz), 8. 14 - 8. 27 (3H, m)

【0414】実施例100

3-メタンスルフォニルアミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 204 mg をジクロロメタン 4 ml に溶解し、-10°C で N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0. 255 ml、メタンスルフォニルクロライド 0. 114 ml を加え、10 分間攪拌する。反応液にジクロロメタン 3 ml 及び半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 3 ml を加え、結晶を濾取し、ジクロロメタンと水で洗浄する。表題の化合物 275 mg が得られる。

【0415】NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 95 (3H, s), 4. 39 (2H, d, J = 5. 9 Hz), 7. 07 (1H, s), 7. 13 (1H, s), 7. 81 (1H, t, J = 5. 9 Hz), 8. 21 (1 H, s)

【0416】実施例101

3-アリルオキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-エトキシカルボニルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 380 mg をアリルアルコール 4 ml に溶解し、ナトリウムエトキサイド 13 mg を加え、80°C で 50 時間、100°C で 19 時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水を加え、ジクロロメタンで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去すると、表題の化合物 394 mg が得られる。

【0417】NMR (CDCl₃) δ : 4. 90 (2 H, m), 5. 34 - 5. 49 (2H, m), 5. 95 - 6. 11 (1H, m), 7. 18 (1H, s), 7. 81 (1H, s), 8. 57 (1H, s)

【0418】実施例102

3-(N', N'-ジメチルスルファミド) メチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ [5, 1-b] チアゾール 210 mg をジクロロメタン 4 ml に溶解し、室温にて 4-ジメチルアミノピリジン 202 mg、N, N-ジメチルスルファモイルクロライド 0. 179 ml を加え、2. 5 時間攪拌する。反応液に半飽和炭酸水素ナトリウ

ム水溶液を加え、ジクロロメタンで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1で溶出)で精製すると、表題の化合物177mgが得られる。

【0419】NMR(DMSO-d₆) δ: 2.63(6H, s), 4.33(2H, d, J=6.0Hz), 7.07(1H, s), 7.12(1H, s), 7.92(1H, t, J=6.0Hz), 8.22(1H, s)

【0420】実施例103

3-スルファミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール770mgをDMF 15mlに溶解し、-60℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン4.78ml、スルファモイルクロライド1.04gを加え、-30--20℃で4時間攪拌する。反応液を減圧濃縮し、水30mlに溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.5とする。ダイアイオンHP-20レジンにて精製後、メタノールにて結晶化を行い、表題の化合物636mgを得る。

【0421】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.25(2H, d, J=6.3Hz), 6.85(2H, s), 7.06(1H, s), 7.09(1H, s), 7.31(1H, t, J=6.3Hz), 8.23(1H, s)

【0422】実施例104

5-スルファミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

実施例103と同様にして、5-アミノメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール112mgを用いて表題の化合物120mgを得る。

【0423】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.32(2H, d, J=6.4Hz), 6.77(2H, s), 6.95(1H, s), 7.20(1H, t, J=6.4Hz), 7.24(1H, d, J=4.2Hz), 7.83(1H, d, J=4.2Hz)

【0424】実施例105

7-(N-アリルオキシカルボニルスルファミド)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

7-アミノメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール268mg、N-アリルオキシカルボニルスルファミド471mg、トリフェニルホスフィン548mgのTHF 11ml溶液に-50℃にてジエチルアゾジカルボキシレート0.329mlを加え、室温にて1時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物131mgが得られる。

【0425】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.71(2H, m), 4.86(2H, s), 5.19-5.38(2H, m), 5.89-6.00(1H, m), 7.16(1H, d, J=4.2Hz), 7.61(2H, s), 7.81(1H, d, J=4.2Hz), 8.10(1H, s), 8.29(1H, s)

【0426】実施例106

7-スルファミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

(A法) 7-(N-アリルオキシカルボニルスルファミド)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール232mgのジクロロメタン5ml、DMF 1ml溶液にアルゴン雰囲気化、アニリン0.2ml、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム59mgを加え、室温にて3時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られた残渣にメタノール3mlを加え、不溶部を濾去し、濾液をセファデックスLH-20で精製する。表題の化合物40mgを得る。

【0427】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.11(2H, d, J=6.4Hz), 6.60(2H, s), 6.94(1H, t, J=6.4Hz), 7.17(1H, d, J=4.1Hz), 7.82(1H, d, J=4.1Hz), 8.11(1H, s)

【0428】(B法) 実施例103と同様にして、7-アミノメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール396mgを用いて表題の化合物136mgを得る。

【0429】NMR(DMSO-d₆) δ: 4.11(2H, d, J=6.4Hz), 6.60(2H, s), 6.94(1H, t, J=6.4Hz), 7.17(1H, d, J=4.1Hz), 7.82(1H, d, J=4.1Hz), 8.11(1H, s)

【0430】実施例107

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

メチルアミン塩酸塩120mgのメタノール0.5ml溶液に水酸化カリウム46mg及び3-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール90mgを加え、室温で6.5時間攪拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム64mgを加え、室温で17時間攪拌した後、溶媒を減圧溜去する。残渣に水20mlを加え、ジクロロメタンで2回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して表題の化合物47.6mgを得る。

【0431】NMR(CDC1s) δ: 2.48(3H, s), 3.91(2H, s), 6.62(1H, s), 7.08(1H, s), 8.11(1H, s)

【0432】実施例108

3-(N-メチルスルファミド)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-

b] チアゾール4.7mgをDMF 1m1に溶解し、-45℃でN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.305m1、スルファモイルクロライド10.0mgを加え、室温まで昇温しながら8時間搅拌する。反応液を減圧濃縮し、水1.0m1及び炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、pH 9.0としてジクロロメタンで4回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物37.4mgが得られる。

【0433】NMR (CDCl₃) δ: 2.78 (3H, s), 4.40 (2H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (1H, s), 8.22 (1H, s)

【0434】実施例109

3-[N-(N-アリルオキシカルボニル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾールと3-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾールの約1:1の混合物20.7mgにジクロロメタン1.0m1と水3m1を加え、冰冷下、クロロギ酸アリル0.092m1を加える。炭酸水素ナトリウム溶液を加えて、水層をpH 8.5に調整しながら冰冷下30分間搅拌する。有機層を分離し、水層からジクロロメタンでさらに1回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物73.6mgが得られる。

【0435】NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 4.65 (4H, m), 5.20-5.40 (2H, m), 5.87-6.05 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.11 (1H, s), 8.14 (1H, s)

【0436】実施例110

3-[N-(N-ホルミル-N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-(N-メチルアミノ)メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール29.4mgのジクロロメタン6m1溶液に、予め無水酢酸0.25m1とギ酸0.50m1を50℃で5分間反応させておいた混合液を冰冷下に加え、同温で30分間搅拌する。反応液に水を加え、搅拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にし、ジクロロメタンで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると、表題の化合物17.4mgが得られる。

【0437】NMR (CDCl₃) δ: 2.91 (0.6H, s), 2.93 (2.4H, s), 4.58 (0.4H, s), 4.69 (1.6H, s), 6.77 (1H, s), 7.10 (0.8H, s), 7.30 (0.2H, s), 7.88 (0.2H, s), 8.05 (0.2H, s)

9 (0.8H, s), 8.17 (0.8H, s), 8.37 (0.2H, s)

【0438】実施例111

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-アミノエタノール0.181m1のメタノール2m1溶液に4Nジオキサン塩酸0.25m1及び、3-ホルミルイミダゾ[5,1-b]チアゾール7.6mgを加え、室温で30分間搅拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム4.2mgを加え、室温で3時間搅拌した後、4Nジオキサン塩酸0.25m1を加え、室温で1.5時間搅拌する。溶媒を減圧溜去し、残査に無水炭酸カリウム水溶液を加え、pH 10.8としてジクロロメタンで3回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して得られた残査をセファデックスLH-20で精製することにより、表題の化合物61mgが得られる。

【0439】NMR (CDCl₃) δ: 2.80-2.88 (2H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.99 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.09 (1H, s), 8.12 (1H, s)

【0440】実施例112

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール 及び3-[N-(2-スルファモイルオキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-[N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール41.0mgをDMF 6m1に溶解し、-30℃でトリエチルアミン1.40m1、スルファモイルクロライド49.1mgを加え、-30~-20℃で4時間搅拌する。反応液を減圧濃縮し、水に溶解して炭酸水素ナトリウム水溶液でpH 7.5とし、ダイアイオンHP-20カラムクロマトグラフィー及びセファデックスLH-20にて精製する。セファデックスLH-20の前半の画分より、3-[N-(2-ヒドロキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール5.9mgが得られる。

【0441】NMR (DMSO-d₆) δ: 3.10-3.18 (2H, m), 3.33-3.40 (2H, m), 4.45 (2H, s), 4.75 (1H, t, J=5.0Hz), 7.07 (3H, m), 7.23 (1H, s), 8.18 (1H, s)

【0442】セファデックスLH-20の後半の画分より、3-[N-(2-スルファモイルオキシエチル)スルファミド]メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール8.5mgが得られる。

【0443】NMR (DMSO-d₆) δ: 3.35-3.44 (2H, m), 3.96-4.02 (2H, m), 4.47 (2H, s), 7.08 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.27 (2H, s), 7.4

8 (2H, s), 8. 15 (1H, s)

【0444】実施例113

3-オキサミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.55 mg のエタノール1.2m1溶液にオキサミン酸エチル5.86 mg を加え、室温で4日間攪拌する。生じた結晶を濾取し、エタノールで洗浄して表題の化合物3.19 mgを得る。

【0445】 NMR (DMSO-d6) δ : 4. 48 (2H, d, J = 6. 1 Hz), 7. 03 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 7. 86 (1H, s), 8. 15 (1H, s), 8. 25 (1H, s), 9. 44 (1H, t, J = 6. 1 Hz)

【0446】実施例114

3-ヒドロキシアセトアミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.96 mg のTHF 4m1、メタノール4m1溶液にグリコール酸1.62 mg、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール2.6 mg、1, 3-ジシクロヘキシルカルボジイミド4.39 mg を加え、室温で1時間攪拌する。不溶物を濾去し、メタノールで洗浄して濾液を減圧濃縮する。残渣にジクロロメタン及び炭酸カリウム水溶液を加え、結晶を濾取する。濾液の有機層を分離し、水層からジクロロメタンでさらに5回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、溶媒を減圧溜去して、先の結晶と合わせ、酢酸エチルにて結晶化を行う。これに水2.0m1及び1N塩酸水2.7m1を加え、不溶物を濾去する。濾液に無水炭酸カリウムを溶解し、生じた結晶を濾取し、ジクロロメタン及び水で洗浄し、表題の化合物2.67 mgを得る。

【0447】 NMR (DMSO-d6) δ : 3. 87 (2H, d, J = 5. 8 Hz), 4. 47 (2H, d, J = 6. 0 Hz), 5. 57 (1H, t, J = 5. 8 Hz), 7. 00 (1H, s), 7. 05 (1H, s), 8. 26 (1H, s), 8. 52 (1H, t, J = 6. 0 Hz)

【0448】実施例115

2-アセトキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール

クロロマロンジアルデヒド5.5 g (純度65%) のDMF 3.3m1溶液に炭酸カルシウム4.7 g、臭化ナトリウム4.8 g、N-t-ブトキシカルボニルアミノアセトチオアミド5.8 g を加え、60°Cで11時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、得られる残渣を酢酸エチル3.00m1に溶解し、飽和重層水で2回、10%食塩水で1回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過す

10

20

30

40

50

る。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール4.57 g が得られる。

【0449】 NMR (CDCl3) δ : 1. 48 (9H, s), 4. 66 (2H, d, J = 6. 2 Hz), 5. 33 (1H, br. s), 8. 32 (1H, s), 10. 00 (1H, s)

【0450】b) 2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ホルミルチアゾール4.12 g のメタノール2.5m1溶液に水素化ホウ素ナトリウム3.30 mg を氷冷下に加え、室温で1時間攪拌する。減圧下、溶媒を留去し、水4.0m1を加え、酢酸エチル(8.0m1で3回)で抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去すると2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール2.17 g が得られる。

【0451】 NMR (CDCl3) δ : 1. 47 (9H, s), 2. 21 (1H, br. s), 4. 57 (2H, d, J = 6. 0 Hz), 4. 83 (2H, d, J = 4. 1 Hz), 5. 30 (1H, br. s), 7. 54 (1H, s)

【0452】c) 5-アセトキシメチル-2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール2.17 g のピリジン2.0m1-ジクロロメタン1.0m1溶液に無水酢酸6m1を加え、室温で1.7時間放置する。減圧下、溶媒を留去し、得られる残渣をクロロホルム1.20m1に溶解し、水で1回、10%食塩水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去すると5-アセトキシメチル-2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール2.47 g が得られる。

【0453】 NMR (CDCl3) δ : 1. 47 (9H, s), 2. 08 (3H, s), 4. 59 (2H, d), 5. 23 (2H, m), 7. 64 (1H, s)

【0454】d) 5-アセトキシメチル-2-N-ホルミルアミノメチルチアゾール

5-アセトキシメチル-2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール2.46 g に氷冷下でトリフルオロ酢酸8m1を加えて溶解し、室温で1時間放置する。溶媒を減圧留去し、得られる残渣を氷冷下にジクロロメタン24.6m1に溶解し、飽和重層水4.0m1を加えて攪拌する。この溶液に予め半酸3.7m1-無水酢酸2.0m1の混液を50°Cで30分間反応させた混合酸無水物溶液と10%炭酸ナトリウム水溶液を反応液がpH 3.0-6.5の範囲になるように氷冷下で滴下した。有機層を分離した後、残った水層を半量まで減

101

圧濃縮し、クロロホルム（15m1で4回）で抽出する。合せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去すると5-アセトキシメチル-2-N-ホルミルアミノメチルチアゾール1.74gが得られる。

【0455】NMR (CDCl₃) δ: 2.08 (3H, s), 4.77 (2H, d, J=6.0Hz), 5.24 (2H, br. s), 6.51 (1H, br. s), 7.65 (1H, s), 8.30 (1H, s)

【0456】e) 2-アセトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-アセトキシメチル-2-N-ホルミルアミノメチルチアゾール1.74gのトルエン8.7m1溶液にオキシ塩化リン3.8m1を加え、100℃で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、残渣を氷冷下でクロロホルム7.0m1、飽和重層水5.2m1を加えて攪拌した後、有機層を分離する。同様に水層よりクロロホルム（2.6m1で2回）で抽出する。有機層を合わせて飽和重層水で1回洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去する。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物9.74mgが得られる。

【0457】NMR (CDCl₃) δ: 2.12 (3H, s), 5.12 (2H, d, J=0.8Hz), 7.07 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.96 (1H, s)

【0458】実施例116

2-ヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-アセトキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール8.46mgをメタノール1.7m1-飽和炭酸カリウム水溶液1m1の混液に溶解し、室温で1時間30分攪拌する。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物5.50mgが得られる。

【0459】NMR (CD₃OD) δ: 4.64 (2H, d, J=1.13Hz), 7.00 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.10 (1H, s)

【0460】実施例117

2-スルファミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) 2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-フタルイミドメチルチアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-ヒドロキシメチルチアゾール1.06gのTHF 2.0m1溶液にアルゴン雰囲気下、氷冷下でフタルイミド9.59mg、トリフェニルホスフィン1.7g、ジエチルアソジカルボキシレート1.03m1を加え、室温で1時間攪拌する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、統けてセファデックスLH-20で精製することにより、2-フタルイミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール4.12mgを得る。

102

H-20で精製することにより、2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-フタルイミドメチルチアゾール1.02gが得られる。

【0461】NMR (CDCl₃) δ: 1.45 (9H, s), 4.55 (2H, d, J=5.5Hz), 5.00 (2H, br. s), 7.71-7.75 (3H, m), 7.85-7.88 (2H, m)
MS (SIMS) : 374 (M⁺+1)

【0462】b) 2-フタルイミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-N-t-ブトキシカルボニルアミノメチル-5-フタルイミドメチルチアゾール1.64gに氷冷下でトリフルオロ酢酸2.5m1を加えて室温で1時間放置した。溶媒を減圧留去した後、残渣を氷冷下でジクロロメタン7.5m1、飽和重層水2.5m1を加えて攪拌する。水層を分離した後、同様に有機層を飽和重層水で1回洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過する。溶媒を減圧留去し、得られる残渣9.97mgをジクロロメタン9m1に溶解し、予め無水酢酸0.446m1-ギ酸0.446m1の混液を50℃で30分加熱反応させた混合酸無水物溶液を氷冷下で加える。2時間後、反応液に飽和重層水9m1を加え、ジクロロメタンで抽出（9m1で2回）する。合せた有機層を飽和重層水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し濾過する。溶媒を減圧留去して、得られる残渣1.22gにオキシ塩化リン8.9m1を加えて100℃で1時間加熱攪拌する。反応液を減圧濃縮し、得られる残渣を氷冷下でジクロロメタン2.1m1で希釈する。この溶液に氷冷下で飽和重層水9m1、飽和炭酸カリウム水溶液3.2m1を加えて攪拌後、有機層を分離する。さらに水層よりジクロロメタンで抽出（2.7m1で2回）する。合せた有機層を飽和重層水で洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。濾過して溶媒を減圧留去することにより得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、統けてセファデックスLH-20で精製することにより、2-フタルイミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール4.12mgを得る。

【0463】NMR (CDCl₃-CD₃OD) δ: 4.96 (2H, br. s), 7.42 (1H, s), 7.79-7.88 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.90-7.93 (2H, m), 8.52 (1H, s)

MS (FD) : 283 (M⁺)

【0464】c) 2-スルファミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-フタルイミドメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール4.06mgのエタノール1.6m1溶液に、無水ヒドラン0.067m1を加えて90℃で1時間30分加熱還流する。反応液を氷冷した後、濾過する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣をジクロロメタン8m1で希釈

し、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過して溶媒を減圧留去することにより得られる残渣188mgをDMF4m1に溶解する。この溶液に-60℃でジイソプロピルエチルアミン0.963m1、スルファモイルクロライド212mgを加えて-60℃で4時間攪拌する。溶媒を減圧留去し、ダイアイオンHP-20レジンにより精製して、表題の化合物180mgを得る。

【0465】NMR (CD₃OD) δ: 4.28 (2H, b r. s), 7.01 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.12 (1H, s)
MS (EI) : 232 (M⁺)

【0466】実施例118

2-ホルミルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール
2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-ヒドロキシメチルチアゾール631mg、フタルイミド573mg、トリフェニルホスフィン1.02gの無水テトラヒドロフラン10m1溶液に、ジエチルアゾカルボキシレート0.62m1を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応液を減圧濃縮して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール1.41gが得られる。

【0467】NMR (CDCl₃) δ: 1.43 (9H, s), 4.56 (2H, d, J=7.5Hz), 5.00 (2H, s), 5.22 (1H, b r. s), 7.69 (1H, s), 7.71-7.75 (2H, m), 7.83-7.88 (2H, m)

【0468】b) 2-ホルミルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール812mgに氷冷下トリフルオロ酢酸8m1を加え同温で40分間攪拌する。ジクロロメタン30m1と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH約10になるまで加える。ジクロロメタンで抽出(10m1で5回)抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を5m1まで減圧留去して、2-アミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾールの溶液を得る。これに、予め酢酸0.31m1と亜酸0.62m1を50℃で15分間反応させておいた混合液を、氷冷下に加え、室温で1時間攪拌する。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、アルカリ性にする。ジクロロメタンで抽出(15m1で2回)した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧留去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-ホルミルアミノ

メチル-4-フタルイミドメチルチアゾール352mgが黄色粉末として得られる。

【0469】NMR (CDCl₃) δ: 4.72 (2H, d, J=7.5Hz), 5.01 (2H, s), 6.34 (1H, b r. s), 7.71-7.78 (3H, m), 7.83-7.90 (2H, m), 8.29 (1H, s)

【0470】c) 2-フタルイミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-ホルミルアミノメチル-4-フタルイミドメチルチアゾール352mgに氷冷下、オキシ塩化リン3.5m1を加え30分間加熱還流する。反応液を冷却後減圧下濃縮乾固し、ジクロロメタン16m1と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液6m1を加え、さらに飽和炭酸カリウム水溶液をpH約9になるまで加える。ジクロロメタンで抽出(10m1で4回)した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、濾過し、溶媒を減圧留去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-フタルイミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール279mgが茶白色固体として得られる。

【0471】NMR (CDCl₃) δ: 4.89 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.74-7.78 (2H, m), 7.87-7.90 (2H, m), 7.93 (1H, s)

【0472】d) 2-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-フタルイミドメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール278.6mgの乾燥エタノール10m1溶液に、無水ヒドラジン0.046m1を加え、2時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量のジクロロメタンで洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にジクロロメタン15m1を加え、1N水酸化ナトリウムでアルカリ性とする。水層よりジクロロメタンで抽出(20m1で10回)した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧留去することにより、2-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール154.6mgが得られる。

【0473】NMR (CDCl₃) δ: 3.91 (2H, s), 7.04 (1H, s), 7.90 (1H, s), 8.24 (1H, s)

【0474】e) 2-ホルミルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール154.6mgの乾燥ジクロロメタン3m1溶液に、予め酢酸0.14m1と亜酸0.28m1を50℃で15分間反応させておいた混合液を、室温で加え、そのまま、室温で1時間攪拌する。反応液に水2m1を加え、攪拌下、無水炭酸カリウムでアルカリ性にする。ジクロ

105

ロメタンで抽出（15m1で3回）した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物118.4mgが無色固体として得られる。

【0475】NMR (CDCl₃) δ: 4.52 (2H, d, J=6.3Hz), 6.05 (1H, br. s), 7.06 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.93 (1H, s), 8.24 (1H, s)

【0476】実施例119

2,5-ジヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

a) 5-エトキシカルボニル-2-(エトギザリルアミノ)メチルチアゾール
2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 4.00gに氷冷下トリフルオロ酢酸13m1を加え同温1時間攪拌する。溶媒を減圧下濃縮溜去し、ジクロロメタン15m1と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液5m1を加え、さらに粉末炭酸水素ナトリウムを中性になるまで加える。これにジクロロメタン10m1に溶解したクロログリオキシル酸エチル32m1を炭酸水素ナトリウムと水を加えて反応液を中性に保ちながら10分間かけて滴下し、ジクロロメタンで抽出（10m1で5回）、水で洗浄（20m1で1回）する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、5-エトキシカルボニル-2-(エトギザリルアミノ)メチルチアゾール3.65gが得られる。

【0477】NMR (CDCl₃) δ: 1.41 (6H, m), 4.40 (4H, m), 4.87 (2H, d, J=6.4Hz), 7.85 (1H, br. s), 8.16 (1H, s)

MS (ESI) : 287 (M⁺+H)

【0478】b) 2,5-ジエトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-エトキシカルボニル-2-(エトギザリルアミノ)メチルチアゾール3.53gに氷冷下オキシ塩化リン20m1を加え15時間加熱還流する。反応液を冷却後減圧下濃縮乾固し、水20m1、ジクロロメタン20m1を加えて溶かし、氷冷下炭酸カリウムをアルカリ性になるまで加える。ジクロロメタンで抽出（10m1で4回）した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2,5-ジエトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール2.37gが得られる。

【0479】NMR (CDCl₃) δ: 1.40 (6H, m), 4.42 (4H, q, J=7.1Hz), 7.33 (1H, s), 7.60 (1H, s)

50

106

MS (ESI) : 269 (M⁺+H)

【0480】c) 2,5-ジヒドロキシメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2,5-ジエトキシカルボニルイミダゾ[5,1-b]チアゾール0.758gの無水テトラヒドロフラン10m1溶液にジイソブチルアルミニウムヒドリドの1.5Nヘキサン溶液9.4m1を加え、-78℃で2時間攪拌する。反応液にメタノールを10m1加え、30分攪拌後、セライト濾過する。溶媒を減圧溜去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物383.3mgが得られる。

【0481】NMR (DMSO-d₆) δ: 4.70 (2H, d, J=5.5Hz), 4.76 (2H, d, J=5.5Hz), 5.43 (1H, t, J=5.5Hz), 5.65 (1H, t, J=5.5Hz), 6.97 (1H, s), 7.07 (1H, s)

【0482】実施例120

3-アリルオキシカルボニルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール314.2mgのアリルアルコール6.2m1溶液にナトリウムエトキシド粉末30mgを加え7時間加熱還流する。反応液を冷却後減圧下濃縮し、ジクロロメタンで抽出（10m1で4回）した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物240.4mgが無色固体として得られる。

【0483】NMR (CDCl₃) δ: 3.82 (2H, s), 4.65 (2H, d, J=6.0Hz), 5.29 (2H, m), 5.90 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.11 (1H, s), 7.96 (1H, s) MS (EI) : 222 (M⁺)

【0484】実施例121

3-N-ヒドロキシカルバモイルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-エトキシカルボニルメチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール204.3mgのエタノール2m1溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩108.2mgとナトリウムエトキシド粉末210.2mgを加え、室温で2時間攪拌する。氷冷下反応液に1N-塩酸0.4m1を加えて中性にする。溶媒を減圧溜去し、ダイアイオンHP-20レジンにより精製して、表題の化合物140mgが得られる。

【0485】NMR (D₂O) δ (HOD=4.75ppm) : 3.80 (2H, s), 6.94 (1H, s), 7.06 (1H, s), 8.07 (1H, s)

MS (EI) : 197 (M⁺)

【0486】実施例122

107

3-フェニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

実施例10と同様にして、(t-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド1. 9 g及び2'-ブロモアセトフェノン2. 49 gより表題の化合物1. 32 gを得る。

【0487】NMR (CDCl₃) δ: 6. 78 (1H, s), 7. 07 (1H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 52 (3H, m), 7. 65 (2H, m), 8. 18 (1H, s)

【0488】実施例1233-アセチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール6.51 mgをジクロロメタン1.30 mlに溶解し、活性二酸化マンガン9. 77 gを加え、室温で4時間攪拌する。反応終了後、不溶部を濾去し、ジクロロメタンで洗浄する。濾液を減圧下濃縮乾固して、表題の化合物5.50 mgを得る。

【0489】NMR (CDCl₃) δ: 2. 58 (3H, s), 7. 17 (1H, s), 7. 80 (1H, s), 8. 78 (1H, s)

【0490】実施例1242-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール2. 86 gを用い、実施例10と同様にして表題の化合物1. 88 gを得る。

【0491】NMR (CDCl₃) δ: 1. 40 (3H, t), 4. 39 (2H, q), 7. 11 (1H, s), 8. 08 (1H, s), 8. 11 (1H, s)

【0492】実施例1252-カルバモイルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2.94 mgを2m-アンモニア/メタノール溶液8 mlに溶解し、室温で4日間攪拌する。減圧下濃縮し、残査にジクロロメタン3 mlを加え、沈殿を濾取り、ジクロロメタンで洗浄後、減圧下乾燥することにより、表題の化合物2.26 mgを得る。

【0493】NMR (DMSO-d₆) δ: 7. 05 (1H, s), 7. 72 (1H, b r. s), 8. 19 (1H, b r. s), 8. 33 (1H, s), 8. 50 (1H, s)

【0494】実施例1263-(1-ヒドロキシエチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ホルミルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール3.04 mgの無水THF 1.5 ml溶液に、アルゴン雰囲気下、-78℃で3. 0 mlメチルマグネシウムプロミド-ジエチルエーテル溶液1 mlを滴下し、同温度で3. 5時間攪拌する。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られる未精製の4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-ホルミルアミノメチルチアゾールにトルエン3.0 ml及びオキシ塩化リン13. 3 mlを加え、100℃で80分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し得られる残物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加えpHを約8

50

108

ムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物2.96 mgが無色結晶として得られる。

【0495】NMR (CD₃OD) δ: 1. 65 (3H, d, J=7. 5 Hz), 5. 01 (1H, q, J=7. 5 Hz), 6. 61 (1H, s), 6. 97 (1H, s), 8. 09 (1H, s)

【0496】実施例1272, 3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾールa) 4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール

2-クロロ-3-オキソコハク酸ジエチル7. 39 gの無水dMF 1.00 ml溶液に、t-ブトキシカルボニルアミノアセトチオアミド5. 7 g、炭酸カルシウム1. 65 g及び臭化ナトリウム3. 09 gを順次加え、室温で5時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後、セライトを用いて濾過し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール8. 5 gが得られる。

【0497】NMR (CDCl₃) δ: 1. 36 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 40 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 47 (9H, s), 4. 36 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 43 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 60 (2H, d, J=6. 3 Hz), 5. 26-5. 36 (1H, b r. s)

MS (EI) : 359 (M⁺+1)

【0498】b) 2, 3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-t-ブトキシカルボニルアミノメチルチアゾール10. 24 gにトリフルオロ酢酸3.0 mlを加え、室温で1時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpHを約8とする。ジクロロメタン1.50 mlを加え、激しく攪拌しながら、ギ酸2.7 mlと無水酢酸13. 5 mlをあらかじめ混合し50℃で30分間反応させた混合物を室温で加え、さらに1時間攪拌する。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られる未精製の4, 5-ビスエトキシカルボニル-2-ホルミルアミノメチルチアゾールにトルエン3.0 ml及びオキシ塩化リン13. 3 mlを加え、100℃で80分間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し得られる残物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加えpHを約8

とする。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物6, 6' が得られる。

[0 4 9 9] NMR (CDCl₃) δ : 1. 40 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 44 (3H, t, J=7. 1 Hz), 4. 41 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 49 (2H, q, J=7. 1 Hz), 7. 16 (1H, s), 8. 43 (1H, s)

MS (E I) : 269 ($M^+ + 1$)

【0500】实施例128

2, 3-ビスヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2, 3-ビスエトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 2.68 mg の無水 tHF 5 ml 溶液に、アルゴン雰囲気下、-78°C で 1.5 ml-ジイソブチルアルミナムハイドライド/トルエン溶液 1.33 ml を滴下し、同温度で 1 時間攪拌する。反応液をジエチルエーテル 5 ml で希釈後、水を 1.5 ml 加える。室温で 2 時間攪拌した後、セライトを用いて濾過し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物 1.48 mg が無色結晶として得られる。

[0501] NMR (CD₃OD) δ: 4.70 (2H, s), 4.78 (2H, s), 7.04 (1H, s), 8.20 (1H, s)

MS (E I) : 184 (M)

【0502】実施例129
2, 3-ジカルバモイルイ

2. 3 = ピスエトキシカルボニルイミダゾ [5. 1 =

b] チアゾール 2.68 mg に室温で 2.0 m-アノニニア／メタノール溶液 3.0 ml を加え、同温度で 1 日搅拌する。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物 1.88 mg を得る。

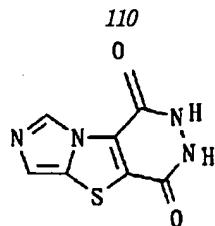
[0503] NMR (DMSO-d₆) δ: 7.14 (1H, s), 8.20-8.50 (4H, m), 8.90-9.10 (1H, br. s)

MS (E I) : 210 (M⁺)

【0504】実施例130

1, 2, 3, 9-テトラヒドロ-3, 9-ジオキソイミダゾ [4', 3' : 2, 3] チアゾロ [5, 4-d] ピリダシン (下記の化学構造を有する)

【化7】



2, 3-ビス(エトキシカルボニル)イミダゾ [5, 1-b]チアゾール 26.8 mg の無水エタノール 100 mL 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で無水ヒドラジン 10 0.04 mL を滴下し、同温度で 2 間間攪拌する。生じた沈殿をを濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物 8.1 mg を得る。

[0 5 0 5] NMR (DMSO-d₆) δ: 7.19 (1H, s), 8.57 (1H, s)

MS (E I) : 209 ($M^+ + 1$)

【0506】実施例131

-b] チアゾール
a) 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-

20 -エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール
 3-ブロモ-2-オキソ酪酸エチル 24.6 g の無水 d
 MF 250m1 溶液に、(t-ブトキシカルボニルアミ
 ノ) アセトチオアミド 21.5 g 及び炭酸カルシウム
 6.9 g を加え、40℃で15時間攪拌する。反応液を
 酢酸エチルで希釈後セライトを用いて濾過し、水、飽和
 炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄する。
 有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減
 圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィーで精製することにより、2-(t-ブトキシ
 カルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-
 5-メチルチアゾール 23.5 g が黄色結晶として得ら
 れる。

[0 5 0 7] NMR (CDCl₃) δ : 1. 41 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 2. 75 (3H, s), 4. 41 (2H, q, J = 7. 1 Hz), 4. 55 (2H, d, J = 6. 0 Hz), 5. 26-5. 36 (1H, b r. s)

MS (E I) : 300 (M⁺)
【0508】 b) 3-エトキシカルボニル-2-メチル

40 イミダゾ [5, 1-b] チアゾール
 2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-エトキシカルボニル-5-メチルチアゾール 9.0 g にトリフルオロ酢酸 30 ml を加え、室温で 1 時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え pH を約 8 とする。ジクロロメタン 150 ml を加え、激しく攪拌しながら、ギ酸 28.4 ml と無水酢酸 14.2 ml をあらかじめ混合し 50°C で 30 分間反応させた混合物を室温で加え、さらに 1 時間攪拌する。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで 4 回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで

乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去する。得られる未精製の2-ホルミルアミノメチル-4, 5-エトキシカルボニルチアゾールにトルエン30m1及びオキシ塩化リン14m1を加え、100℃で1時間攪拌する。反応液を室温まで冷却後、減圧下濃縮し得られる残留物をジクロロメタンで希釈し、炭酸カリウム水溶液を加えpHを約8とする。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで5回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物5. 43gが得られる。

【0509】NMR (CDCl₃) δ : 1. 46 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 2. 71 (3H, s), 4. 46 (2H, q, J = 7. 1 Hz), 7. 08 (1H, s), 8. 49 (1H, s)

MS (EI) : 210 (M⁺)

【0510】実施例132

3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール2. 10gのメタノール30m1溶液に水素化ホウ素ナトリウム1. 91gを加え、室温で2時間攪拌する。減圧下溶媒を留去し、水を加え、ジクロロメタンで5回抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題の化合物1. 4gが黄色結晶として得られる。

【0511】NMR (CDCl₃) δ : 2. 34 (3H, s), 4. 76 (2H, s), 6. 96 (1H, s), 8. 00 (1H, s)

MS (EI) : 168 (M⁺)

【0512】実施例133

3-ホルミルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-ヒドロキシメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール96.2mg、フタルイミド1. 68g及びトリフェニルホスフィン3. 0gの無水THF30m1溶液に、アルゴン雰囲気下、室温でジエチルアゾジカルボキシレート1. 8m1を滴下後、そのまま室温で2時間攪拌する。溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1. 7gが得られる。

【0513】NMR (CDCl₃) δ : 2. 61 (3H, s), 4. 93 (2H, s), 7. 01 (1H, s), 7. 73-7. 76 (2H, m), 7. 86-7. 89 (2H, m), 8. 27 (1H, s)

【0514】b) 3-アミノメチル-2-メチルイミダ

ゾ[5, 1-b]チアゾール

3-フタルイミドメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール1. 7gの乾燥エタノール30m1溶液に、ヒドラジン-水和物0. 42m1を加え、2時間加熱還流する。反応液を氷冷し、生じる結晶を濾去し、少量の冷メタノールで洗浄する。濾液を減圧濃縮して得られる残渣にジクロロメタンを加え、1N-塩酸で抽出した後、1N-水酸化カリウム水溶液でアルカリ性とする。水層よりジクロロメタンで抽出した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、濾液を減圧溜去することにより、3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール820mgが緑色粉末として得られる。

【0515】NMR (CDCl₃) δ : 2. 35 (3H, s), 4. 00 (2H, s), 7. 03 (1H, s), 8. 08 (1H, s)

MS (EI) : 167 (M⁺)

【0516】c) 3-ホルミルアミノメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール16.7mgの乾燥ジクロロメタン5m1溶液に、ギ酸0. 94m1と無水酢酸0. 47m1をあらかじめ混合し50℃で30分間反応させた混合物を室温で加え、同温度で1時間攪拌する。反応液に飽和炭酸カリウム水溶液を加えアルカリ性とする。有機層を分離し、水層からさらにジクロロメタンで5回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過する。溶媒を減圧溜去することにより、表題の化合物117mgが得られる。

【0517】NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 36 (3H, s), 4. 46 (2H, d, J = 6. 0 Hz), 7. 00 (1H, s), 8. 09 (1H, s), 8. 11 (1H, s), 8. 60-8. 70 (1H, br, s)

MS (EI) : 195 (M⁺)

【0518】実施例134

2-メチル-3-アミノスルホニルアミノメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-アミノメチル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール33.4mgの乾燥DMF5m1溶液に、アルゴン雰囲気下、-40℃でトリエチルアミン0. 84m1を滴下後、スルファモイルクロリド34.7mgを加え、-40~-10℃で3時間攪拌する。反応液を水で希釈後、炭酸水素ナトリウムを用いてpHを約7. 5とし、そのままダイアイオンHP-20カラムクロマトグラフィーに付すことにより、表題の化合物110mgが淡緑色粉末として得られる。

【0519】NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 41 (3H, s), 4. 29 (2H, d, J = 6. 3 Hz), 6. 95 (2H, s), 7. 09 (1H, s),

113

7. 29 (1H, t, J = 6. 3 Hz), 8. 23 (1H, s)

MS (FD) : 246 (M⁺)

【0520】実施例135

3-カルバモイル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3-エトキシカルボニル-2-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール 210 mg に室温で 2. 0 M-アンモニア/メタノール溶液 20 ml を加え、同温度で 2 週間攪拌する。生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥することにより、表題の化合物 80 mg を得る。

【0521】NMR (DMSO-d₆) δ : 2. 40 (3H, s), 6. 90 (1H, s), 7. 65-7. 90 (2H, m), 8. 16 (1H, s)

MS (EI) : 181 (M⁺)

【0522】実施例136

2-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール

クロロホルミル酢酸エチル 4. 7 g の無水 dMF 90 ml 溶液に、(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)アセトチオアミド 21. 5 g、炭酸カルシウム 6. 0 g 及び臭化ナトリウム 3. 2 g を順次加え、室温で 12 時間攪拌する。反応液を酢酸エチルで希釈後セライトを用いて濾過し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濾過し、溶媒を減圧溜去して得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 4. 9 g が得られる。

【0523】NMR (CDCl₃) δ : 1. 37 (3H, t, J = 7. 1 Hz), 4. 36 (2H, q, J = 7. 1 Hz), 4. 62 (2H, d, J = 6. 5 Hz), 5. 24-5. 32 (1H, br, s), 8. 28 (1H, s)

MS (EI) : 287 (M⁺+1)

【0524】b) 2-エトキシカルボニルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-(N-t-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-5-エトキシカルボニルチアゾール 2. 86 g を用い、実施例 10 と同様にして表題の化合物 1. 88 g を得る。

【0525】NMR (CDCl₃) δ : 1. 40 (3H, t), 4. 39 (2H, q), 7. 11 (1H, s), 8. 08 (1H, s), 8. 11 (1H, s)

【0526】実施例137

イミダゾ[5, 1-b]-5-カルバルデヒド

5-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (実施例 8 参照) 1. 91 g をジクロロメタン 50 ml に懸濁させ、二酸化マンガン 6. 71 g を加え室温で

50

114

1. 5 時間攪拌する。反応液を濾過後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 0. 929 g (79%) を得る。

【0527】NMR (CDCl₃) : δ 7. 17 (1H, d, J = 4. 1 Hz), 7. 61 (1H, d, J = 4. 1 Hz), 8. 08 (1H, s), 9. 93 (1H, s)

【0528】実施例138

イミダゾ[5, 1-b]-7-カルバルデヒド

7-ヒドロキシメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール (実施例 38 参照) 1. 54 g をジクロロメタン 70 ml に懸濁させ、二酸化マンガン 8. 69 g を加え室温で 1 時間攪拌する。反応液を濾過後、減圧濃縮乾固して表題の化合物 1. 34 g (87%) を得る。

【0529】NMR (CDCl₃) : δ 7. 19 (1H, d, J = 4. 1 Hz), 7. 46 (1H, s), 8. 46 (1H, d, J = 4. 1 Hz), 9. 76 (1H, s)

【0530】実施例139

5-[1-(ホルミルアミノ)-1-メチルエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

a) 5-[1-(トリフルオロアセトアミド)-1-メチルエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

2-アミノイソブチル酸 2. 5 g に氷冷下、トリエチルアミン 17 ml、トリフルオロ酢酸エチル 15 ml 及びメタノール 50 ml を加えた後、室温に戻し 2 時間攪拌後、更にトリフルオロ酢酸エチル 6 ml を加え 50°C で一晩攪拌し、減圧下乾固した。得られた残渣のジクロロメタン 20 ml 溶液に、氷冷下、1. 0 M ジシクロヘキシリカルボジミドの 38 ml ジクロロメタン溶液及び、アミノメチルチアゾール 2. 8 g を加え、室温で一晩攪拌した。ジクロロメタンを留去した後、酢酸エチル 100 ml を加え、析出物を濾去し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて洗い、硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧乾固し残渣 9. 8 g を得た。次に得られた残渣 1. 8 g のオキシ塩化リン 20 ml の溶液を 110°C、19 時間攪拌した。反応後室温にし、減圧下濃縮乾固後、氷冷下、水 100 ml、ジクロロメタン 100 ml を加え、炭酸水素ナトリウムにて pH 8 とし、分液した。ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥させた後、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル: クロロホルム = 1 : 2) にて精製し、表題の化合物を 1. 14 g 得た。

【0531】NMR (CDCl₃) δ : 1. 90 (6H, s), 6. 91 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 7. 61 (1H, s), 7. 45 (1H, d, J = 4. 3 Hz), 8. 38 (1H, br-s).

【0532】b) 5-[1-(ホルミルアミノ)-1-メチルエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-[1-(トリフルオロアセトアミド)-1-メチルエチル]イミダゾ[5, 1-b]チアゾール 1 g のメタ

ノール 3 m l 溶液に 24% 水酸化ナトリウム水溶液 3 m l を室温で加え、50°C、10時間攪拌した後、減圧留去し、その残渣に飽和炭酸カリウム水溶液 100 m l、酢酸エチル 100 m l を加え抽出し、酢酸エチル層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧留去した。得られた残渣に氷冷下、ギ酸 3 m l と無水酢酸 1.5 m l の混合物を加え、室温で3時間攪拌した。反応液にジクロロメタン 100 m l、飽和炭酸カリウム水溶液 100 m l を加え、抽出し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (メタノール:クロロホルム=1:10) にて精製し、表題の化合物を 0.63 g 得た。

【0533】 NMR (CD₃OD) δ: 1.74 (6H, s), 6.95 (1H, s), 7.11 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.71 (1H, d, J=4.3 Hz), 8.01 (1H, s).

【0534】 実施例 140

3-[2-(アミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

3-[2-(N-アリルオキシカルボニルアミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール 0.165 g のジクロロメタン 2.5 m l、ジメチルホルムアミド 1 m l 溶液に室温下、テトラキス(トリフェニルfosfin)パラジウム 0.03 g を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮しセファデックス LH-20 (クロロホルム:メタノール=1:1) にて精製し表題の化合物を 0.075 g 得た。

【0535】 NMR (CD₃OD) δ: 3.10 (2H, t, J=6.8 Hz), 3.43 (2H, t, J=6.8 Hz), 6.88 (1H, s), 7.05 (1H, s), 8.22 (1H, s).

【0536】 実施例 141

5-[(R) -1-(アミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) -1-(アミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール 0.42 g のジメチルホルムアミド 2 m l 溶液に -20°C で、4-ジメチルアミノピリジン 1.31 m l、スルファモイルクロライド 0.347 g を加え、-5°C で5時間攪拌し、更にスルファモイルクロライド 0.133 g を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン 30 m l、水 30 m l を加え水層を 5% 炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和し H P-20、セファデックス LH-20 (クロロホルム:メタノール=1:1) にて精製し表題の化合物を 0.2 g 得た。

【0537】 NMR (DMSO-d-6) δ: 1.59 (3H, d, J=6.8 Hz), 4.67-4.77 (1H, m), 6.79 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.23 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.92 (1H,

H, d, J=4.3 Hz).

【0538】 実施例 142

5-[(R) -1-(N',N'-ジメチルアミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) -1-(アミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール 0.42 g のジクロロメタン 5 m l 溶液に -20°C で、4-ジメチルアミノピリジン 0.451 g、N,N-ジメチルスルファモイルクロライド 0.4 m l を加え、室温で 3.5 時間攪拌し、40°C で 4 時間攪拌後、更に N,N-ジメチルスルファモイルクロライド 0.2 m l、4-ジメチルアミノピリジン 0.225 g を加え一晩攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン 10 m l、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液 10 m l を加え、pH 9 を確認した後抽出した。ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過した後、減圧留去した。さらに、シリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し表題の化合物を 0.571 g 得た。

【0539】 NMR (CDCl₃) δ: 1.72 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.69 (6H, s), 4.80-4.90 (1H, m), 5.55 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.83 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.99 (1H, s), 7.66 (1H, d, J=4.2 Hz).

【0540】 実施例 143

5-[(R) -1-(メタンスルホンアミド)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(R) -1-(アミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール 1.032 g のジクロロメタン 5 m l 溶液に -10°C で、ジイソプロピルエチルアミン 1.184 m l、メシリクロライド 0.526 m l を加え、0.5 時間攪拌した。反応終了後、ジクロロメタン 10 m l、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 10 m l を加え抽出し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過した後、減圧留去した。シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) にて精製し表題の化合物を 1.04 g 得た。

【0541】 NMR (CDCl₃) δ: 1.73 (3H, d, J=6.9 Hz), 2.83 (3H, s), 4.94-5.04 (1H, m), 5.88 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.84 (1H, d, J=4.3 Hz), 7.02 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=4.3 Hz).

【0542】 実施例 144

5-[(S) -1-(アミノスルホニルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-[(S) -1-(ホルミルアミノ)エチル]イミダゾ[5,1-b]チアゾール 0.2 g のメタノール 2 m l 溶液に、氷冷下、20% 水酸化カリウム水溶液 6 m l

加え、4時間で徐々に80℃まで加温し、反応終了後減圧乾固し、ジクロロメタン20ml、水10mlを加え抽出し、ジクロロメタン層を硫酸マグネシウムにて乾燥し濾過した後、減圧留去した。残渣のジメチルホルムアミド1ml溶液に-20℃で、ジイソプロピルエチルアミン0.544ml、スルファモイルクロライド0.24gを加え、室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、ジクロロメタン10ml、水10mlを加え水層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液にて中和しHP-20、セファデックスLH-20(クロロホルム:メタノール=1:10)にて精製し表題の化合物を0.17g得た。

【0543】NMR(DMSO-d-6) δ: 1.59(3H, d, J=6.8Hz), 4.67-4.77(1H, m), 6.79(2H, s), 6.93(1H, s), 7.16(1H, d, J=8.6Hz), 7.23(1H, d, J=4.3Hz), 7.92(1H, d, J=4.3Hz).

【0544】実施例145

5-(メタンスルホンアミドメチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5-(アミノメチル)イミダゾ[5,1-b]チアゾール0.639gのジクロロメタン5ml溶液、ジイソプロピルエチルアミン0.8ml、メシルクロライド0.356mlを用い実施例143と同様にして表題の化合物を0.29g得た。

【0545】NMR(DMSO-d-6) δ: 2.90(3H, s), 4.44(2H, d, J=6.2Hz), 6.99(1H, s), 7.28(1H, d, J=4.1Hz), 7.69(1H, t, J=6.2Hz), 7.84(1H, d, J=4.1Hz).

【0546】実施例146

2-ホルミル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール

2-ヒドロキシメチル-3-メチルイミダゾ[5,1-b]チアゾール1.77gのジクロロメタン200ml溶液に、二酸化マンガン18g加え室温で1.5時間攪拌した。反応終了後、不溶物を濾去し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧乾固し表題の化合物を1.36g得た。

【0547】NMR(CDC1s) δ: 2.82(3H, s), 7.15(1H, s), 8.09(1H, s), 10.08(1H, s).

【0548】実施例147

5-(イソプロピルチオ)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5,6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5,1-b]チアゾール0.41g(2.59mmol)のメタノール溶液12mlに5.7Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.5ml(2.85mmol)を加える。室温で30分間攪拌後、イソプロピルプロミド

0.29ml(3.09mmol)を加え、更に13時間攪拌する。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=40:1)を用い精製し、表題の化合物0.25g(45%)が赤色油状物として得られる。

【0549】NMR(CDC1s) δ: 1.28(6H, d, J=1.3Hz), 3.38(1H, sept, J=1.3Hz), 6.86(1H, d, J=4.2Hz), 7.20(1H, s), 7.52(1H, d, J=4.2Hz)

【0550】実施例148

2,3-ビス(メチルチオ)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

アルゴン雰囲気下、-78℃でイミダゾ[5,1-b]チアゾール0.20g(1.62mmol)のテトラヒドロフラン溶液10mlに1.6Mn-ブチルリチウムのヘキサン溶液1.06ml(1.70mmol)を加え、同温で攪拌する。10分後、チオメタンスルホン酸のメチルエステル0.18ml(1.75mmol)を加え、同温で更に30分間攪拌する。水を加え、反応を止めた後、ジクロロメタンを加える。炭酸カリウムを有機層が上層となるまで加えた後、有機層を分離する。水層にジクロロメタンを加え、有機物を抽出し、有機層にあわせる。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2)を用い精製し、表題の化合物0.15g(43%)が黄色結晶状物質として得られる。

【0551】NMR(CDC1s) δ: 2.45(3H, s), 2.53(3H, s), 7.10(1H, s), 8.65(1H, s)

【0552】実施例149

5-(2-オキソプロピルチオ)イミダゾ[5,1-b]チアゾール

5,6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5,1-b]チアゾール0.20g(1.27mmol)のメタノール溶液6mlに5.7Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液0.25ml(1.43mmol)を加える。室温で30分間攪拌後、クロロアセトン0.12ml(1.51mmol)を加え、更に7時間攪拌する。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1)を用い精製し、表題の化合物0.16g(58%)が黄色結晶状物質として得られる。

【0553】NMR(CDC1s) δ: 2.28(3H, s), 3.76(2H, s), 6.89(1H,

119

d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7. 17 (1H, d, $J=0.7\text{ Hz}$), 7. 60 (1H, dd, $J=0.7, 4.2\text{ Hz}$)

【0554】実施例150

5-(カルバモイルメチル)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5, 6-ジヒドロ-5-(チオキソ)イミダゾ[5, 1-b]チアゾール0. 20g (1. 27mmol) のメタノール溶液6m1に5. 7Mナトリウムメトキシドのメタノール溶液0. 25m1 (1. 43mmol) を加える。室温で30分間攪拌後、クロロアセトアミド0. 15g (1. 58mmol) を加え、更に6. 5時間攪拌する。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗う。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) を用い精製し、表題の化合物0. 054g (20%) が黄色結晶状物質として得られる。

【0555】NMR (CDCl₃) δ : 3. 51 (2H, s), 5. 4-5. 6 (1H, brs), 6. 92 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7. 49 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 7. 8-8. 1 (1H, brs)

【0556】実施例151

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル15. 2gにトリフルオロ酢酸50m1を加え室温下1時間攪拌する。反応液を減圧下濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpHを約8とする。ジクロルメタン250m1を加え激しく攪拌しながら無水酢酸25m1を加え更に1時間攪拌する。有機層を分離し、更に水層からジクロルメタン(2回)で抽出し、有機層に合わせ無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下濃縮乾固し、未精製の2-(アセチルアミノ)メチルチアゾール-4-カルボン酸エチル13. 0gを得る。このうち12. 2gをトルエン50m1に溶解し、氷冷下オキシ塩化リン50m1を加えた後、100°Cで3時間攪拌する。反応液を室温まで冷却し、減圧下濃縮乾固した後水300m1に溶かしジクロルメタン300m1で洗浄する。これに炭酸水素ナトリウムを加えpHを約8としジクロルメタンで抽出する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧下濃縮乾固し、表題の化合物9. 0g (75%)を得る。

【0557】NMR (CDCl₃) δ : 1. 41 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 80 (3H, s), 4. 39 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 7. 00 (1H, s), 7. 70 (1H, s)

【0558】実施例152

3-ヒドロキシメチル-5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

120

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルボン酸エチル8. 78gを実施例78と同様に処理し表題の化合物4. 40g (53%)を得る。

【0559】NMR (CD₃OD) δ : 2. 72 (3H, s), 4. 73 (2H, s), 6. 86 (1H, s), 6. 97 (1H, s)

【0560】実施例153

5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-3-カルバルデヒド

3-ヒドロキシメチル5-メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール4. 40gを実施例43と同様に処理し表題の化合物2. 50g (67%)を得る。

【0561】NMR (CDCl₃) δ : 2. 89 (3H, s), 7. 04 (1H, s), 7. 80 (1H, s), 9. 64 (1H, s)

【0562】実施例154

3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル

2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル-4-メチルチアゾール-5-カルボン酸エチル8. 30gより実施例151と同様に処理し表題の化合物4. 50g (73%)を得る。

【0563】NMR (CDCl₃) δ : 1. 38 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2. 78 (3H, s), 2. 93 (3H, s), 4. 35 (2H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 6. 86 (1H, s)

【0564】実施例155

2-ヒドロキシメチル3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルボン酸エチル4. 45gを実施例78と同様に処理し表題の化合物3. 30g (92%)を得る。

【0565】NMR (CD₃OD) δ : 2. 41 (3H, s), 2. 99 (3H, s), 4. 21 (2H, s), 7. 51 (1H, s)

【0566】実施例156

3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール-2-カルバルデヒド

2-ヒドロキシメチル3, 5-ジメチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール3. 30gを実施例43と同様に処理し表題の化合物3. 00g (92%)を得る。

【0567】NMR (CDCl₃) δ : 2. 79 (3H, s), 2. 89 (3H, s), 6. 90 (1H, s), 10. 20 (1H, s)

【0568】実施例157

5-[(N-アリルオキシカルボニル)アミノスルホニルアミノ]メチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール

5-ヒドロキシエチルイミダゾ[5, 1-b]チアゾール0. 563gのテトラヒドロフラン15m1溶液に室温下、アリルオキシカルボニル)アミノスルホニルア

ミノのテトラヒドロフラン4m l 溶液を加え、-50℃に冷却し、トリフェニルfosfin 1. 15 gのテトラヒドロフラン4m l 溶液及び、ジエチルアゾジカルボキシレート0. 69m l のテトラヒドロフラン4m l 溶液を加えアルゴンガス下自然昇温させ3時間搅拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈し、水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒留去し、セファデックスLH-20 (クロロホルム:メタノール=1:1) にて精製

し表題の化合物を0. 793 g 得た。

【0569】 NMR (DMSO-d-6) : δ 4. 67 (2H, d, J = 3. 6 Hz), 5. 10 (2H, s), 5. 19, 5. 75 (2H, dd, J = 30. 0 Hz), 5. 81 - 5. 95 (1H, m), 7. 00 (1H, s), 7. 24 (1H, d, J = 4. 2 Hz), 7. 75 (2H, s), 7. 84 (1H, d, J = 4. 2 Hz).

フロントページの続き

(72)発明者 塩川 宗二郎
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 工藤 利秋
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 津島 正樹
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 岩松 勝義
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 粟飯原 一弘
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 天野 和子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 滝沢 博正
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内

(72)発明者 佐藤 康夫
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 佐々木 銳郎
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 勢津 文仁
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 豊岡 祐美子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 石井 美幸
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 佐藤 尊彦
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内
(72)発明者 平岩 由起子
神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社薬品総合研究所内